

Guías de Práctica Clínica

Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: François Mach* (Moderador) (Suiza), Colin Baigent* (Moderador) (Reino Unido), Alberico L. Catapano^{◇,*} (Moderador) (Italia), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Manuela Casula[◇] (Italia), Lina Badimon (España), M. John Chapman[◇] (Francia), Guy G. de Backer (Bélgica), Victoria Delgado (Países Bajos), Brian A. Ference (Reino Unido), Ian M. Graham (Irlanda), Alison Halliday (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Borislava Mihaylova (Reino Unido), Terje R. Pedersen (Noruega), Gabriele Riccardi[◇] (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marc S. Sabatine (Estados Unidos), Marja-Riitta Taskinen[◇] (Finlandia), Lale Tokgozoglu[◇] (Turquía) y Olov Wiklund[◇] (Suecia)

Revisores del documento: Christian Mueller (Coordinador de Revisión de la ESC) (Suiza), Heinz Drexel (Coordinador de Revisión de la EAS) (Austria), Victor Aboyans (Francia), Alberto Corsini[◇] (Italia), Wolfram Doehner (Alemania), Michel Farnier (Francia), Bruna Gigante (Suecia), Meral Kayikcioglu[◇] (Turquía), Goran Krstacic (Croacia), Ekaterini Lambrinou (Chipre), Basil S. Lewis (Israel), Josep Masip (España), Philippe Moulin[◇] (Francia), Steffen Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Xavier Pinto[◇] (España), Lorenz Råber (Suiza), Kausik K. Ray[◇] (Reino Unido), Željko Reiner[◇] (Croacia), Walter F. Riesen (Suiza), Marco Roffi (Suiza), Jean-Paul Schmid (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Erik Stroes[◇] (Países Bajos), Isabella Sudano (Suiza), Alexandros D. Tselepis[◇] (Grecia), Margus Viigimaa[◇] (Estonia), Cecile Vindis (Francia), Alexander Vonbank (Austria), Michal Vrablik[◇] (República Checa), Mislav Vrsalovic (Croacia), José Luis Zamorano Gomez (España) y Jean-Philippe Collet (Supervisor de las CPG de la ESC) (Francia)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.11.009>

Los tres moderadores han contribuido por igual.

* Autores para correspondencia: François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospital, 4 Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Ginebra, Suiza. Tel.: +41 223 727 192. Fax: +41 223 727 229. Correo electrónico: francois.mach@hcuge.ch (F. Mach). Colin Baigent, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Richard Doll Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, Reino Unido. Tel.: +44 1865 743 741. Fax: +44 1865 743 985. Correo electrónico: colin.baigent@ndph.ox.ac.uk (C. Baigent). Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milano. Milán, y Multimedica IRCCS, Milan, Italia. Tel.: +39 02 5031 8401. Fax: +39 02 5031 8386. Correo electrónico: alberico.catapano@unimi.it (A.L. Catapano).

[◇] En representación de la EAS

La lista de miembros del Comité de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) y revisores del documento representantes de las sociedades nacionales de cardiología se recoge en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC) y European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

Consejos: Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension y Council on Stroke.

Grupos de Trabajo: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology y Thrombosis.

El contenido de esta GPC de la ESC y la EAS se ha publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y la EAS y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC/EAS y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

© 2019 European Society of Cardiology y European Atherosclerosis Association. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los autores y revisores están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

Palabras clave:

Guía • Dislipemias • Colesterol • Triglicéridos • Lipoproteínas de baja densidad • Lipoproteínas de alta densidad • Apolipoproteína B • Lipoproteína (a) • Lipoproteínas remanentes • Riesgo cardiovascular total • Tratamiento, estilo de vida • Tratamiento, fármacos • Tratamiento, adherencia • Lipoproteínas de muy baja densidad • Hipercolesterolemia familiar

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.031>

0300-8932/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de la Sociedad Española de Cardiología.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	PREÁMBULO	4	8.1.2.	Efectos en los lípidos	26
2.	INTRODUCCIÓN	5	8.1.3.	Otros efectos de las estatinas	26
2.1.	Qué hay de nuevo en la guía de 2019	5	8.1.4.	Efectos adversos e interacciones de las estatinas	27
3.	QUÉ ES LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	8	8.2.	Inhibidores de la absorción de colesterol	28
3.1.	Definición y fundamento	8	8.2.1.	Mecanismo de acción	28
3.2.	Desarrollo de las guías del Grupo de Trabajo Conjunto para el tratamiento de las dislipemias	8	8.2.2.	Efectos en los lípidos	28
4.	RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL	8	8.2.3.	Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular	29
4.1.	Cálculo del riesgo cardiovascular total	8	8.2.4.	Efectos adversos e interacciones	29
4.1.1.	Fundamento de la evaluación del riesgo cardiovascular total	8	8.3.	Quelantes de ácidos biliares	29
4.1.2.	Cómo usar las tablas de cálculo de riesgo	13	8.3.1.	Mecanismo de acción	29
4.2.	Niveles de riesgo	14	8.3.2.	Efectos en los lípidos	29
4.2.1.	Papel de las técnicas de imagen cardiovascular no invasivas en la evaluación del riesgo cardiovascular total	14	8.3.3.	Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular	29
4.2.2.	Estrategias de intervención basadas en el riesgo	16	8.3.4.	Efectos adversos e interacciones	29
5.	LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS	16	8.4.	Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9	29
5.1.	Papel biológico de los lípidos y las lipoproteínas	16	8.4.1.	Mecanismo de acción	29
5.2.	Papel de los lípidos y las lipoproteínas en la fisiopatología de la aterosclerosis	16	8.4.2.	Efectos en los lípidos	30
5.3.	Evidencia de los efectos causales de los lípidos y las lipoproteínas en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica	16	8.4.3.	Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular	30
5.3.1.	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y riesgo de aterosclerosis	16	8.4.4.	Efectos adversos e interacciones	30
5.3.2.	Lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo de aterosclerosis	17	8.5.	Lomitapida	31
5.3.3.	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y riesgo de aterosclerosis	17	8.6.	Mipomersen	31
5.3.4.	Lipoproteína (a) y riesgo de aterosclerosis	18	8.7.	Fibratos	31
5.4.	Análisis de lípidos y lipoproteínas en el laboratorio	18	8.7.1.	Mecanismo de acción	31
5.4.1.	Análisis de lipoproteínas	18	8.7.2.	Efectos en los lípidos	31
5.4.2.	Análisis de lípidos	18	8.7.3.	Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular	31
5.4.3.	¿En ayunas o no?	19	8.7.4.	Efectos adversos e interacciones	32
5.5.	Recomendaciones sobre el análisis de lípidos y lipoproteínas para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica	19	8.8.	Ácidos grasos n-3	32
6.	OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO	20	8.8.1.	Mecanismo de acción	32
7.	MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA QUE MEJORAN EL PERFIL DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS	22	8.8.2.	Efectos en los lípidos	32
7.1.	Influencia del estilo de vida en las concentraciones de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad	22	8.8.3.	Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular	32
7.2.	Influencia del estilo de vida en la concentración de triglicéridos	22	8.8.4.	Efectos adversos e interacciones	32
7.3.	Influencia del estilo de vida en la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad	24	8.9.	Ácido nicotínico	32
7.4.	Recomendaciones sobre el estilo de vida para mejorar el perfil de los lípidos plasmáticos	24	8.10.	Inhibidores de la proteína transportadora de los ésteres de colesterol	33
7.4.1.	Peso corporal y actividad física	24	8.11.	Perspectivas futuras	33
7.4.2.	Contenido de grasa de la dieta	24	8.11.1.	Nuevas estrategias para reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad	33
7.4.3.	Contenido de hidratos de carbono y fibra de la dieta	24	8.11.2.	Nuevas estrategias para reducir las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes	33
7.4.4.	Alcohol	24	8.11.3.	Nuevas estrategias para aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad	33
7.4.5.	Tabaco	25	8.11.4.	Nuevas estrategias para reducir la concentración de lipoproteína (a)	33
7.5.	Suplementos dietéticos y alimentos funcionales para el tratamiento de las dislipemias	25	8.12.	Estrategias para el control del colesterol plasmático	33
7.5.1.	Fitosteroles	25	8.13.	Estrategias para el control de los triglicéridos plasmáticos	34
7.5.2.	Monacolina y levadura roja de arroz	25	9.	TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS	34
7.5.3.	Fibra	25	9.1.	Dislipemias familiares	34
7.5.4.	Proteína de soja	25	9.1.1.	Hiperlipemia familiar combinada	34
7.5.5.	Policosanol y berberina	25	9.1.2.	Hipercolesterolemia familiar	35
7.5.6.	Ácidos grasos insaturados n-3	25	9.1.3.	Disbetalipoproteinemia familiar	37
8.	FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS	26	9.1.4.	Causas genéticas de la hipertrigliceridemia	37
8.1.	Estatinas	26	9.1.5.	Otros trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas	38
8.1.1.	Mecanismo de acción	26	9.2.	Mujeres	38
			9.2.1.	Efectos de las estatinas en la prevención primaria y secundaria	38
			9.2.2.	Fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas	38
			9.2.3.	Tratamiento hormonal	38
			9.3.	Ancianos	38
			9.3.1.	Efectos de las estatinas en la prevención primaria y secundaria	39

9.3.2.	Efectos adversos, interacciones y adherencia . . .	39
9.4.	Diabetes y síndrome metabólico	39
9.4.1.	Características específicas de la dislipemia en la diabetes resistente a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2.	39
9.4.2.	Evidencia sobre el tratamiento hipolipemiente.	40
9.4.3.	Diabetes mellitus tipo 1	41
9.4.4.	Tratamiento de la dislipemia en mujeres embarazadas con diabetes	41
9.5.	Pacientes con síndrome coronario agudo y pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea	41
9.5.1.	Tratamiento hipolipemiente en pacientes con síndrome coronario agudo	41
9.5.2.	Tratamiento hipolipemiente para pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea	42
9.6.	Accidente cerebrovascular	43
9.7.	Insuficiencia cardíaca y valvulopatías	43
9.7.1.	Prevención de la insuficiencia cardíaca incidental en pacientes con cardiopatía isquémica.	43
9.7.2.	Insuficiencia cardíaca crónica	43
9.7.3.	Valvulopatías	44
9.8.	Enfermedad renal crónica.	44
9.8.1.	Perfil lipoproteínico en la enfermedad renal crónica	44
9.8.2.	Evidencia de la reducción del riesgo mediante el tratamiento con estatinas para pacientes con enfermedad renal crónica	44
9.8.3.	Seguridad del control de lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica	44
9.9.	Trasplante	45
9.10.	Enfermedad arterial periférica	45
9.10.1.	Enfermedad arterial de extremidades inferiores	46
9.10.2.	Enfermedad carotídea	46
9.10.3.	Retinopatía vascular	46
9.10.4.	Prevención secundaria en pacientes con aneurisma aórtico abdominal	46
9.10.5.	Aterosclerosis renovascular.	46
9.11.	Otras poblaciones específicas con riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica	46
10.	INFLAMACIÓN	46
11.	DETERMINACIÓN DE LÍPIDOS Y ENZIMAS DE PACIENTES CON TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE	47
12.	COSTE-EFECTIVIDAD DE LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR MEDIANTE LA MODIFICACIÓN DE LÍPIDOS.	49
13.	ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADOPCIÓN DE CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA Y LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	50
14.	MENSAJES CLAVE	50
15.	LAGUNAS EN LA EVIDENCIA	51
16.	MENSAJES DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO	52
17.	MATERIAL ADICIONAL	54
18.	APÉNDICE	54
	Bibliografía	55

Abreviaturas

Ac-m: anticuerpo monoclonal
 AIT: accidente isquémico transitorio
 ALT: alanina aminotransferasa
 ANGPTL3: proteína 3 similar a la angiopoyetina
 apo: apolipoproteína
 AR: artritis reumatoide
 ARNm: ARN mensajero

CABG: cirugía de revascularización coronaria
 CC: calcio coronario
 CETP: proteína transportadora de los ésteres de colesterol
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 CK: creatinincinasa
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 CT: colesterol total
 CV: cardiovascular
 CYP: citocromo P450
 DGAT-2: diacilglicerol aciltransferasa-2
 DHA: ácido docosahecanoico
 DM: diabetes mellitus
 DM1: diabetes mellitus tipo 1
 DM2: diabetes mellitus tipo 2
 EAP: enfermedad arterial periférica
 EC: enfermedad coronaria
 ECA: ensayo clínico controlado y aleatorizado
 ECV: enfermedad cardiovascular
 ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica
 EMA: Agencia Europea del Medicamento
 EMG: enfermedad mental grave
 EPA: ácido eicosapentanoico
 ERC: enfermedad renal crónica
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 FDA: *Food and Drug Administration* de Estados Unidos
 GI: gastrointestinal
 GPC: guías de práctica clínica
 HbA_{1c}: glucohemoglobina
 HDL: lipoproteínas de alta densidad
 HF: hipercolesterolemia familiar
 HFC: hiperlipemia familiar combinada
 HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica
 HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica
 HMG-CoA: hidroximetilglutaril coenzima A reductasa
 HR: *hazard ratio*
 HTG: hipertrigliceridemia
 IC: insuficiencia cardíaca
 IC95%: intervalo de confianza del 95%
 ICP: intervención coronaria percutánea
 IDL: lipoproteínas de densidad intermedia
 IL: interleucina
 IM: infarto de miocardio
 IMC: índice de masa corporal
 ITB: índice tobillo-brazo
 LDL: lipoproteínas de baja densidad
 LDLR: receptores de lipoproteínas de baja densidad
 Lp(a): lipoproteína (a)
 LPL: lipoproteínlipasa
 LRA: levadura roja de arroz
 MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores
 MTP: proteína microsomal de transferencia
 NNT: número de pacientes que es necesario tratar
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 PA: presión arterial
 PAS: presión arterial sistólica
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9
 PPAR- α : receptor alfa de proliferador de peroxisoma activado
 PUFA: ácidos grasos poliinsaturados
 RR: riesgo relativo

SCA: síndrome coronario agudo
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
 SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*
 SFA: ácidos grasos saturados
 SMAS: síntomas musculares asociados con el tratamiento con estatinas
 SMet: síndrome metabólico
 SQF: síndrome de quilomicronemía familiar
 TAR: tratamiento antirretroviral
 TC: tomografía computarizada
 TFG: tasa de filtrado glomerular
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada
 TG: triglicéridos
 TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*
 TNF: factor de necrosis tumoral
 TRL: lipoproteína rica en triglicéridos
 ULN: límite superior de la normalidad
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

En los últimos años, diferentes organizaciones han elaborado un gran número de GPC, como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (AES), entre otras. Debido al impacto de estas, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo han sido seleccionados por la ESC y han incluido una representación de la *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* (EACPR) y la EAS, para representar a los profesionales dedicados a los cuidados médicos de los pacientes con esta enfermedad. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre la atención a una entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC. Además, llevaron a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración del cociente riesgo/beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular según escalas predefinidas, tal como se indica en las **tablas 1 y 2**.

Los miembros del Grupo de Trabajo y los revisores del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y la EAS, y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la Elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El Comité de

1. PREÁMBULO

Las GPC tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema determinado para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular que sufre una enfermedad concreta. Las GPC y las recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto debe tomarla el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona encargada de sus cuidados.

Tabla 1
Clases de recomendación

	Definición	Expresiones propuestas	
Clases de recomendación	Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
	Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento	
	Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia	Se debe recomendar
	Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
	Clase III	Evidencia o acuerdo general en que un determinado tratamiento no es útil/efectivo, y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC 2019

la ESC y expertos externos realizaron una revisión exhaustiva del documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de la ESC y por la AES para su publicación en *European Heart Journal* y *Atherosclerosis*. La elaboración de la presente GPC se realizó tras la meticulosa evaluación del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas y tarjetas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en la página *web* de la ESC.

Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC y la EAS en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

La guía previa de la ESC/EAS sobre dislipemias se publicó en agosto de 2016¹. La aparición de todo un cuerpo nuevo de evidencias a lo largo de los últimos años ha hecho necesario redactar una guía más actualizada.

La evidencia nueva ha confirmado que el evento clave que desencadena la aterogénesis es la retención de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y otras apolipoproteínas

(apo)B ricas en colesterol que movilizan lipoproteínas dentro de la pared arterial². Diversos ensayos clínicos recientes controlados por placebo han demostrado que la adición de ezetimiba o anticuerpos monoclonales (Ac-m) dirigidos contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) al tratamiento convencional con estatinas produce una reducción adicional del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAS), que a su vez se correlaciona directamente y de forma positiva con la reducción incremental absoluta de cLDL. Estos ensayos clínicos también han indicado claramente que cuanto más baja sea la concentración de cLDL alcanzada, menor es el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) futuros, sin que se observe un límite inferior para el cLDL o efecto de «curva en J». Además, los estudios sobre seguridad clínica de estos valores tan bajos de cLDL son tranquilizadores, aunque sería conveniente realizar monitorizaciones más prolongadas. En cuanto a los beneficios de aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), los estudios recientes demuestran que los tratamientos actualmente disponibles no reducen el riesgo de ECVAS. Por último, y según estudios de aleatorización mendeliana, el cLDL y otras apoB ricas en colesterol desempeñan un papel crítico en la formación de la placa aterosclerótica y los eventos CV posteriores. Por lo tanto, ya no se puede hablar de «hipótesis del cLDL», sino de una serie de hechos establecidos que demuestran que el aumento de la concentración de cLDL se relaciona causalmente con la ECVAS, y que reducir todo lo posible el número de partículas de LDL y otras lipoproteínas que contienen apoB disminuye los eventos CV.

Para alinearse con estos hallazgos nuevos, los miembros del Grupo de Trabajo de la ESC/EAS que han redactado esta guía han propuesto uno objetivos nuevos de cLDL, y una estratificación del riesgo CV revisada, que es particularmente relevante en pacientes con riesgo alto y muy alto.

Esta nueva guía sobre lípidos desarrollada por la ESC/EAS proporciona consejos nuevos que son importantes para el tratamiento de los pacientes; así, se espera que un mayor número de clínicos puedan reducir de manera eficiente y segura el riesgo CV mediante la modificación de los lípidos.

2.1. Qué hay de nuevo en la guía de 2019

En la [tabla 3](#) se presenta un resumen de las recomendaciones nuevas y los conceptos nuevos y revisados.

Tabla 3

Recomendaciones nuevas y conceptos nuevos y revisados

Recomendaciones nuevas	
<i>Imagen cardiovascular para la evaluación del riesgo de ECVAS</i>	
Se puede considerar la evaluación de la carga de placa arterial (carotídea o femoral) mediante ecografía como un modificador del riesgo en personas con riesgo bajo o moderado	
<i>Imagen cardiovascular para la evaluación del riesgo de ECVAS</i>	
Se debe considerar la evaluación del índice de CC mediante TC como un modificador del riesgo en la evaluación del riesgo CV de personas asintomáticas con riesgo bajo o moderado	
<i>Determinación de lípidos para el cálculo del riesgo de ECV</i>	
Se debe considerar la cuantificación de Lp(a) al menos una vez en la vida de una persona adulta para identificar a los individuos con una concentración de Lp(a) heredada > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) que pueden tener un riesgo vitalicio de ECVAS equivalente al riesgo de la HF heterocigótica	
<i>Tratamientos farmacológicos para pacientes con hipertrigliceridemia</i>	
Se debe considerar el tratamiento con PUFA n-3 (2 × 2 g/día de etilo de icosapento) combinados con estatinas para pacientes con riesgo alto (o superior) y TG entre 1,5 y 5,6 mmol/l (135-499 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas	
<i>Tratamiento de pacientes con HF heterocigótica</i>	
En prevención primaria, se debe considerar una reducción del cLDL ≥ 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) en personas con HF y riesgo muy elevado	
<i>Tratamiento de las dislipemias en ancianos</i>	
Se recomienda el tratamiento con estatinas en prevención primaria, de acuerdo con el nivel de riesgo, para las personas mayores de edad ≤ 75 años	
<i>Tratamiento de las dislipemias en ancianos</i>	
Se puede considerar iniciar el tratamiento con estatinas en prevención primaria para personas mayores de 75 años si tienen un riesgo alto o superior	
<i>Tratamiento de las dislipemias en la DM</i>	
Para pacientes con DM2 y riesgo muy alto, se recomienda una reducción del cLDL ≥ 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). Para pacientes con DM2 y riesgo alto, se recomienda una reducción del cLDL ≥ 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl). Las estatinas están recomendadas para pacientes con DM1 y riesgo alto o muy alto	
<i>Tratamiento de las dislipemias en la DM</i>	
Se debe considerar la intensificación del tratamiento con estatinas antes de iniciar un tratamiento combinado. Si no se alcanza el objetivo, se debe considerar la combinación de estatina y ezetimiba	
<i>Tratamiento de las dislipemias en la DM</i>	
El tratamiento con estatinas no está recomendado para pacientes premenopáusicas con DM que consideren gestar o no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados	
<i>Tratamiento hipolipemiente de pacientes con SCA</i>	
En pacientes con SCA que no han conseguido el objetivo de cLDL pese a tomar la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, se debe considerar añadir un inhibidor de la PCSK9 precozmente tras el episodio isquémico (si es posible, durante la hospitalización por SCA)	
Cambios en las recomendaciones	
Actualizaciones	
2016	2019
<i>Análisis de lípidos para el cálculo del riesgo de ECV</i>	<i>Análisis de lípidos para el cálculo del riesgo de ECV</i>
Se debe considerar la apoB como un marcador alternativo del riesgo siempre que esté disponible, sobre todo en sujetos con TG elevados	Se recomienda el análisis de apoB para la evaluación del riesgo, especialmente en personas con TG elevados, DM, obesidad, síndrome metabólico o cLDL muy bajo. Si está disponible, puede usarse como alternativa al cLDL como análisis lipídico principal para el cribado, el diagnóstico y el tratamiento, y puede ser preferible al colesterol no HDL en personas con TG elevados, DM, obesidad o cLDL muy bajo
<i>Disminución farmacológica del cLDL</i>	<i>Disminución farmacológica del cLDL</i>
Cuando no se alcanza el objetivo de LDL, se debe considerar combinar una estatina con un inhibidor de la absorción de colesterol	Cuando no se alcanza el objetivo de LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, se recomienda combinar con ezetimiba
<i>Disminución farmacológica del cLDL</i>	<i>Disminución farmacológica del cLDL</i>
Para pacientes con riesgo muy alto y cLDL persistentemente elevado a pesar del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, o pacientes que no toleran las estatinas, se puede considerar un inhibidor de la PCSK9	En prevención secundaria, se recomienda combinar con un inhibidor de la PCSK9 para pacientes con riesgo muy alto que no alcanzan el objetivo a pesar de la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba
	Para pacientes con HF con riesgo muy alto (es decir, con ECVAS u otro factor de riesgo mayor) que no alcanzan el objetivo a pesar del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, se recomienda combinar con un inhibidor de la PCSK9

Tabla 3 (Continuación)

Tratamientos farmacológicos de la hipertrigliceridemia	Tratamientos farmacológicos de la hipertrigliceridemia
Se puede considerar el tratamiento con estatinas como fármacos de primera elección para reducir el riesgo de ECV de los pacientes con riesgo alto e hipertrigliceridemia	Está indicado el tratamiento con estatinas como fármacos de primera elección para reducir el riesgo CV de los pacientes con riesgo alto e hipertrigliceridemia (TG > 2,3 mmol/l [200 mg/dl])
Tratamiento de pacientes con HF heterocigótica	Tratamiento de pacientes con HF heterocigótica
Se debe considerar el tratamiento para alcanzar una concentración de cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) o < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) cuando haya ECV. Si no se puede alcanzar el objetivo, se debe considerar la reducción máxima de cLDL mediante las combinaciones farmacológicas adecuadas	Se recomienda el tratamiento para alcanzar una reducción \geq 50% del valor basal y un cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) de los pacientes con HF y ECVAS con riesgo muy alto. Si no se puede alcanzar el objetivo, se recomienda la combinación farmacológica
Tratamiento de pacientes con HF heterocigótica	Tratamiento de pacientes con HF heterocigótica
Se debe considerar el tratamiento con un inhibidor de la PCSK9 para pacientes con HF que tengan ECV u otros factores que los pongan en muy alto riesgo de EC, como la presencia de otros factores de riesgo CV, historia familiar, Lp(a) elevada o intolerancia a las estatinas	Está recomendado el tratamiento con un inhibidor de la PCSK9 para pacientes con HF y riesgo muy alto cuando el objetivo del tratamiento no se alcance a pesar de la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba
Tratamiento de las dislipemias en ancianos	Tratamiento de las dislipemias en ancianos
Debido a que los ancianos suelen tener comorbilidades y una farmacocinética alterada, se debe iniciar el tratamiento hipolipemiente a una dosis baja e ir aumentándola con precaución hasta alcanzar los objetivos de concentración lipídica, que son los mismos que para las personas jóvenes	Se recomienda iniciar el tratamiento con estatina a dosis baja cuando haya una afección renal significativa o posibilidad de interacciones farmacológicas, e ir aumentando la dosis hasta alcanzar los objetivos de cLDL
Tratamiento hipolipemiente de pacientes con SCA	Tratamiento hipolipemiente de pacientes con SCA
Se puede considerar un inhibidor de la PCSK9 además del tratamiento hipolipemiente cuando no se pueda alcanzar el objetivo de cLDL a partir de la dosis máxima tolerada de estatina o ezetimiba; también se puede considerar solo o combinado con ezetimiba para pacientes que no toleran las estatinas o las tienen contraindicadas	Se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9 cuando no se pueda alcanzar el objetivo de cLDL después de 4-6 semanas a pesar de la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba

Clasificación de las recomendaciones

Clase I	Clase IIa	Clase IIb	Clase III
Secciones nuevas			
<ul style="list-style-type: none"> Se presenta una sección nueva centrada en la utilidad de las técnicas de imagen CV no invasivas para la clasificación del riesgo CV total, que tiene implicaciones en los tratamientos hipolipemiantes Se presentan datos nuevos sobre la biología y la fisiología de los lípidos y las lipoproteínas y su papel en la fisiopatología. Se discute la evidencia nueva obtenida de estudios observacionales, ECA y estudios genéticos (aleatorización mendeliana) que demuestra de manera inequívoca un efecto causal del cLDL en el desarrollo de la ECVAS, y se presentan pruebas más recientes sobre los efectos de los TG y las HDL en el riesgo de ECVAS Hay secciones que describen medicaciones nuevas capaces de modificar el perfil lipídico, así como estrategias emergentes para reducir cLDL, TG y Lp(a) En una sección se discute el riesgo relacionado con la inflamación en pacientes con riesgo muy alto y el posible papel de la inflamación como diana terapéutica para reducir el riesgo de ECVAS 			
Conceptos nuevos/revisados			
Reducción más intensiva del cLDL en todas las categorías de riesgo CV			
<ul style="list-style-type: none"> En prevención secundaria de pacientes con riesgo muy alto, se recomienda una reducción del cLDL \geq 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). Para pacientes con ECVAS que sufren un segundo evento vascular en los 2 años siguientes (no necesariamente del mismo tipo que el primero) mientras recibían tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, se puede considerar un objetivo de cLDL < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) En prevención primaria, se recomienda una reducción del cLDL \geq 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) en sujetos con riesgo muy alto pero sin HF. En prevención primaria se debe considerar los mismos objetivos de reducción de cLDL para personas con riesgo muy alto (es decir, con otro factor de riesgo pero sin ECVAS) Para pacientes con riesgo alto, se recomienda una reducción del cLDL \geq 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) Para pacientes con riesgo moderado, se debe considerar un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) Para pacientes con riesgo bajo, se puede considerar un objetivo de cLDL < 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl) 			
Se discuten los fundamentos en que se basan estos objetivos más bajos de cLDL en todas las categorías de riesgo CV, a partir de un resumen crítico de la evidencia disponible sobre intervenciones modificadoras de lípidos que han reducido el riesgo CV			
Estrategias farmacológicas para reducir el cLDL			
La sección sobre las estrategias farmacológicas dirigidas a reducir el cLDL hace hincapié en el concepto de que la reducción absoluta de cLDL (determinada a partir de la concentración de cLDL previa al tratamiento y la eficacia de las medicaciones para disminuirla) es lo que determina la reducción del riesgo relativo, que a su vez (y dependiendo del riesgo CV basal) define la reducción del riesgo CV absoluto individual			
Clasificación del riesgo en pacientes con HF			
Los pacientes con HF y ECVAS u otro factor de riesgo mayor se clasifican como pacientes con riesgo muy alto, y los que no tienen ECVAS ni otros factores de riesgo se clasifican como en riesgo alto. Las recomendaciones sobre los objetivos del tratamiento se definen de acuerdo con esta clasificación			
Efectos adversos de las estatinas			
Se destaca la diferencia entre la miopatía formal por estatinas y los llamados síntomas musculares asociados con estatinas, y se discute críticamente la discordancia en la frecuencia descrita de síntomas en los ECA frente a los estudios observacionales sobre la base de evidencias nuevas relevantes			
Inhibidores de la PCSK9			
Se aportan datos nuevos de estudios de resultados de los inhibidores de la PCSK9, y se presentan recomendaciones actualizadas para su uso clínico			

Tabla 3 (Continuación)**Coste-efectividad**

Se ha actualizado el tema del coste-efectividad de las intervenciones dirigidas a modificar los lípidos a la vista de los cambios que se han producido en la disponibilidad de productos genéricos para estatinas, ezetimiba e inhibidores de la PCSK9

©ESC 2019

ApoB: apolipoproteína B; CC: calcio coronario; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM1: DM tipo 1; DM2: DM tipo 2; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo clínico controlado y aleatorizado; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HF: hipercolesterolemia familiar; Lp(a): lipoproteína (a); PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; SCA: síndrome coronario agudo; TC: tomografía computarizada; TG: triglicéridos.

3. QUÉ ES LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

3.1. Definición y fundamento

La enfermedad cardiovascular (ECV), de la que la ECVAS es el principal componente, mata a más de 4 millones de personas en Europa cada año. Mata a más mujeres (2,2 millones [55%]) que varones (1,8 millones [45%]), aunque las muertes CV antes de los 65 años son más frecuentes en ellos (490.000 frente a 193.000)³. La prevención se define como un conjunto coordinado de acciones poblacionales o individuales, con el objetivo de eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad asociada. Hay más pacientes que sobreviven a un primer episodio de ECV y están en alto riesgo de recurrencias. Además, la prevalencia de ciertos factores de riesgo, fundamentalmente la diabetes mellitus (DM) y la obesidad, está en aumento. La importancia de la prevención de la ECVAS es indiscutible y debe realizarse a diferentes niveles: *a*) en la población general mediante la promoción de hábitos de vida saludables⁴, y *b*) individualmente haciendo frente a un estilo de vida poco saludable y reduciendo los factores de alto riesgo CV como la hiperlipemia o la hipertensión.

3.2. Desarrollo de las guías del Grupo de Trabajo Conjunto para el tratamiento de las dislipemias

Esta guía representa un consenso basado en la evidencia del Grupo de Trabajo europeo constituido por la ESC y la EAS.

A partir de la evidencia disponible y la identificación de lagunas en el conocimiento que todavía persisten sobre el abordaje de la prevención de las dislipemias, el Grupo de Trabajo ha formulado una serie de recomendaciones para guiar las acciones dirigidas a prevenir la ECV en la práctica clínica mediante el control de las concentraciones plasmáticas de lípidos.

Este documento se ha desarrollado para los profesionales de la salud con el objetivo de facilitar la comunicación informada con las personas acerca de su riesgo CV y los beneficios de adoptar y mantener un estilo de vida saludable y modificar precozmente el riesgo CV. Además, la guía proporciona herramientas para que los profesionales sanitarios promuevan estrategias de intervención actualizadas e integren estas estrategias en programas de prevención regionales o nacionales y las trasladen a servicios de atención sanitaria locales, de acuerdo con las recomendaciones del *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014* de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵.

Se ha considerado un enfoque del riesgo CV durante toda la vida¹. Esto implica que, además de mejorar los hábitos de vida y reducir los niveles de factores de riesgo de los pacientes con ECV establecida y los que están en riesgo de sufrir una ECV, se debe animar a las personas sanas de cualquier edad a adoptar y mantener un estilo de vida saludable.

4. RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL

4.1. Cálculo del riesgo cardiovascular total

En el contexto de esta guía, el riesgo CV se refiere a la probabilidad de que una persona sufra un evento CV aterosclerótico mortal o no mortal en un periodo de tiempo definido. El riesgo CV total incluye el efecto combinado de diversos factores de riesgo en el cálculo de riesgo. En esta guía se aborda la contribución de los lípidos al riesgo CV total y cómo se debe tratar a nivel clínico.

4.1.1. Fundamento de la evaluación del riesgo cardiovascular total

Todas las guías actuales sobre prevención de ECV en la práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo de ECV total. La prevención de ECV en una persona determinada se debe adaptar a su riesgo CV total: cuanto mayor es el riesgo, más intensa debe ser la medida que aplicar.

Actualmente se dispone de muchos sistemas de evaluación del riesgo ampliamente validados (véase la tabla 1 del material adicional). La mayoría de las guías usan uno de estos sistemas de puntuación de riesgo^{6–8}. Idealmente, las tablas de puntuación de riesgo deberían basarse en cohortes de pacientes específicas para cada país; no obstante, la mayoría de países no dispone de ellas. Una de las ventajas del sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) es que puede recalibrarse para usarlo en diferentes poblaciones mediante el ajuste de las tendencias de mortalidad por ECV y la prevalencia de los factores de riesgo. Existen versiones específicas para muchos países europeos que pueden consultarse en <http://www.heartscore.org>. Estas versiones se han recalibrado para adaptarse a todos los países europeos contemporáneos. Existen otros sistemas de cálculo del riesgo mortal y no mortal que también pueden recalibrarse, aunque el proceso es más sencillo para la mortalidad que para el total de eventos. La guía europea sobre prevención de ECV en la práctica clínica (versiones 2012⁹ y 2016¹⁰) recomienda el uso del sistema SCORE porque se basa en series de datos derivados de cohortes europeas grandes y representativas y puede recalibrarse para países individuales.

Las personas con ECVAS documentada, DM tipo 1 (DM1) o DM tipo 2 (DM2), con niveles muy altos de factores de riesgo individuales o enfermedad renal crónica (ERC) se suelen clasificar como en riesgo CV total alto o muy alto. No se precisan modelos de cálculo de riesgo para estas personas, ya que todas ellas requieren un control activo de todos los factores de riesgo. Para el resto de la población, se recomienda el uso de sistemas de cálculo del riesgo como el SCORE para calcular el riesgo CV total, ya que muchas personas pueden tener diversos factores de riesgo que, combinados, pueden dar lugar a un nivel inesperadamente alto de riesgo CV total.

El cálculo del riesgo se representa en forma de tablas para regiones europeas de alto y bajo riesgo (figuras 1 y 2)¹¹. Se incluyen todos los códigos de las enfermedades de la Clasificación Internacional de Enfermedades que estén relacionados con

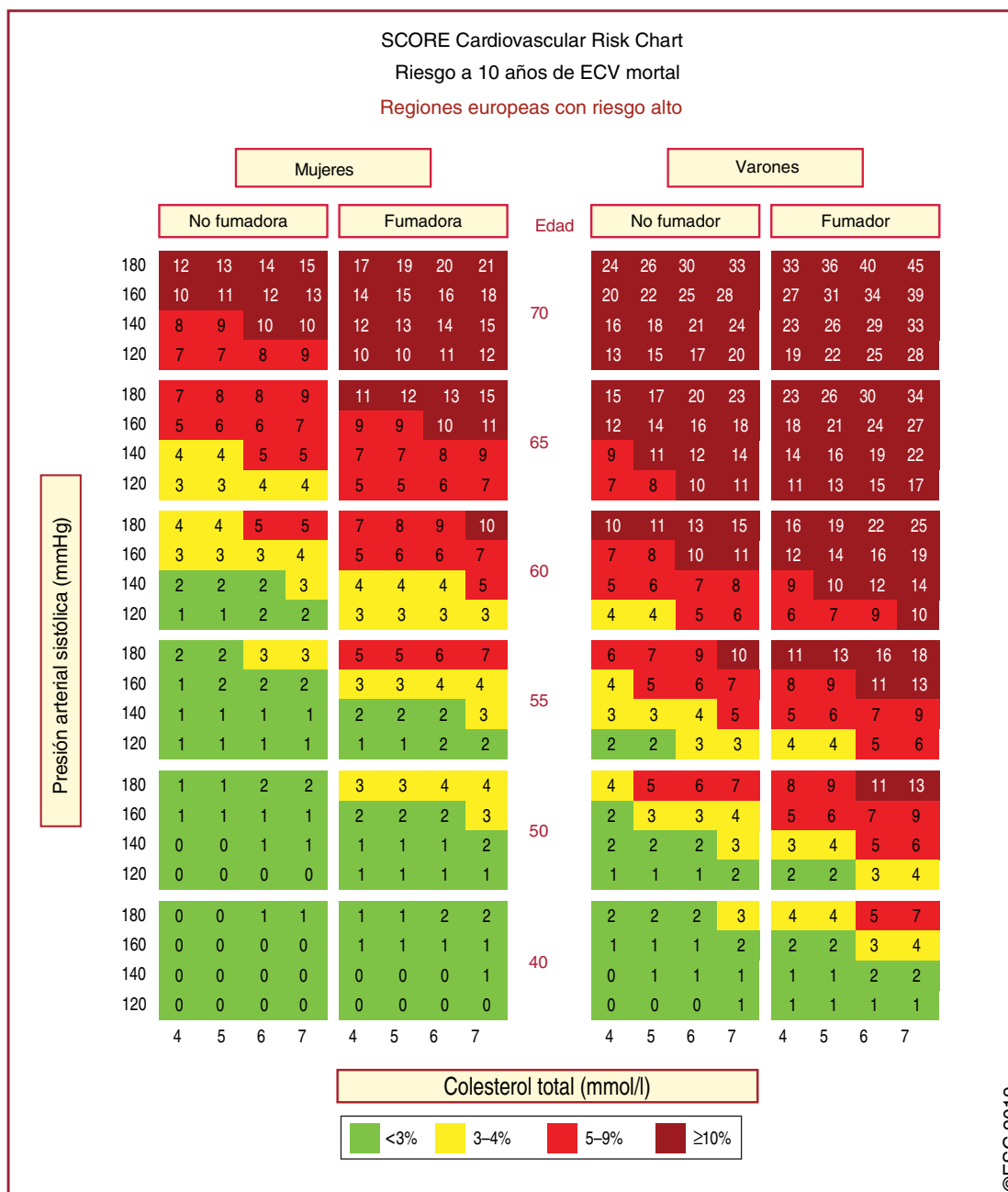


Figura 1. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de ECV mortal en poblaciones con riesgo CV alto basado en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, consumo de tabaco, presión arterial sistólica y colesterol total. Para convertir el riesgo de ECV mortal a riesgo de ECV total (mortal + no mortal), se multiplica por 3 para varones y por 4 para mujeres (y ligeramente menos para los ancianos). Nota: la clasificación del riesgo SCORE está pensada para personas sin ECV establecida, diabetes mellitus (tipos 1 y 2), enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar o niveles elevados de factores de riesgo individuales, porque estas ya tienen un riesgo alto y necesitan asesoramiento intensivo sobre los factores de riesgo. Colesterol: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl. Esta tabla SCORE difiere ligeramente de la tabla de la Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias y de la de la Guía 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica en los siguientes aspectos: a) la edad se ha alargado desde los 65 a los 70 años; b) se ha incorporado la intersección entre la edad y cada uno de los factores de riesgo, para reducir la sobrestimación del riesgo en personas mayores que se producía con la tabla original, y c) se ha eliminado la banda de colesterol de 8 mmol/l, ya que en estos casos se va a requerir una evaluación posterior de todas formas. ECV: enfermedad cardiovascular.

muerdes de origen vascular por causa aterosclerótica. El motivo de que se mantenga un sistema que calcula el riesgo de eventos mortales en contraposición a los mortales y no mortales es que los no mortales dependen de la definición, el desarrollo de pruebas diagnósticas y los métodos de valoración, que pueden ir variando, lo que da lugar a multiplicadores muy variables para la conversión de eventos mortales en totales. Además, las tablas de eventos totales, a diferencia de las que se basan en mortalidad, no pueden recalibrarse fácilmente para ajustarse a las diferentes poblaciones.

Los datos del SCORE indican que el riesgo total de un evento de ECV es 3 veces mayor que el riesgo de muerte CV de los varones, de modo tal que un riesgo SCORE del 5% se traduce en un riesgo de ECV del 15% de las variables principales de ECV (mortales y no mortales). El multiplicador es más alto en mujeres y más bajo en ancianos.

Los clínicos suelen pedir que se establezca un umbral de intervención a partir del cual se adopten medidas terapéuticas. Esto es problemático, ya que el riesgo es un continuo y no hay un umbral a partir del cual se pueda indicar automáticamente un

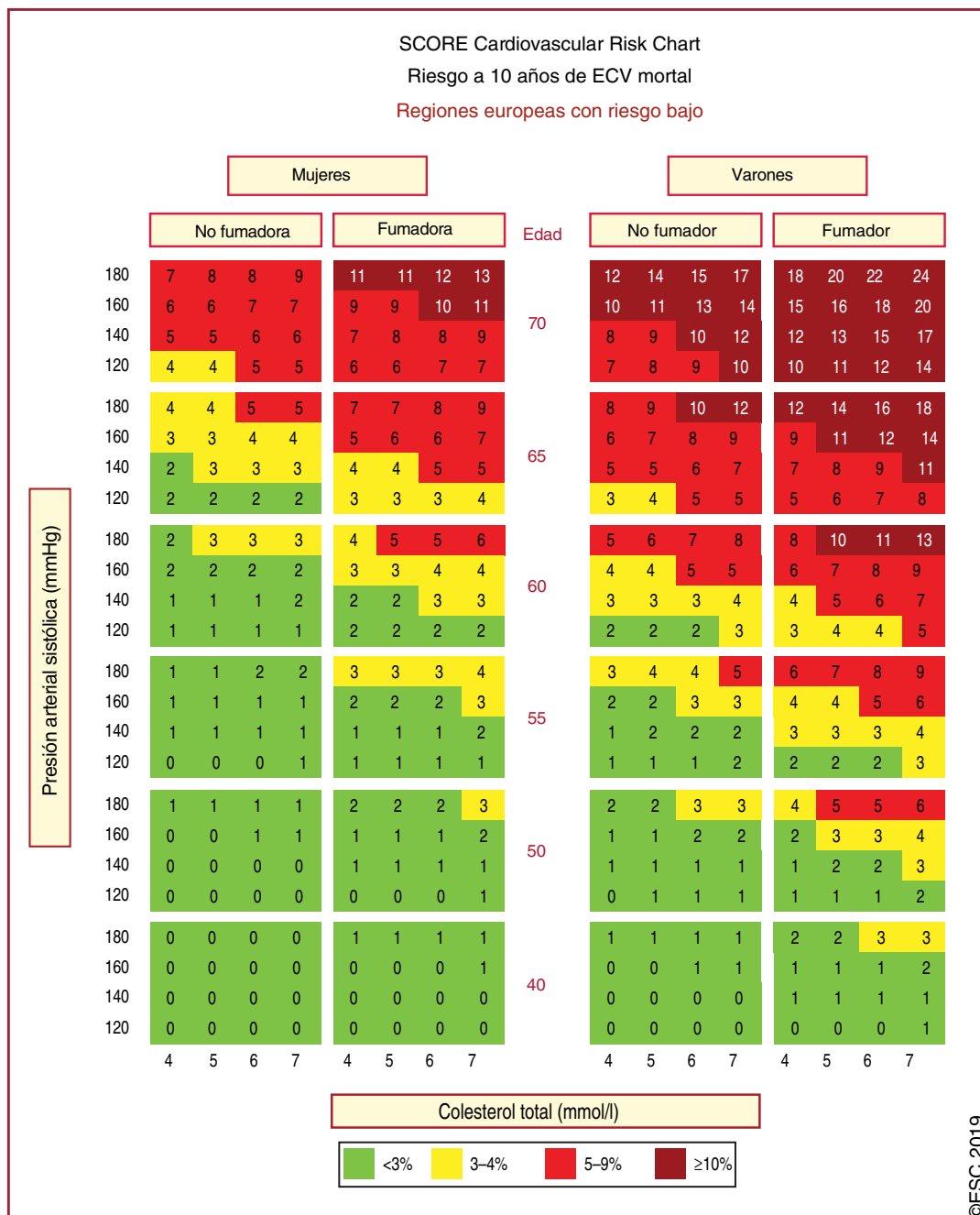


Figura 2. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de ECV mortal en poblaciones de riesgo CV bajo basado en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, consumo de tabaco, presión arterial sistólica y colesterol total. Para convertir el riesgo de ECV mortal a riesgo de ECV total (mortal + no mortal), se multiplica por 3 para varones y por 4 para mujeres (y ligeramente menos para los ancianos). Nota: la clasificación del riesgo SCORE está pensada para personas sin ECV establecida, diabetes mellitus (tipos 1 y 2), enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar o niveles elevados de factores de riesgo individuales, porque estas ya tienen un riesgo alto y necesitan asesoramiento intensivo sobre los factores de riesgo. Colesterol: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl. Esta tabla SCORE difiere ligeramente de la tabla de la Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias y de la de la Guía 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica en los siguientes aspectos: a) la edad se ha alargado desde los 65 a los 70 años; b) se ha incorporado la intersección entre la edad y cada uno de los factores de riesgo, para reducir la sobrestimación del riesgo en personas mayores que se producía con la tabla original, y c) se ha eliminado la banda de colesterol de 8 mmol/l, ya que en estos casos se va a requerir una evaluación posterior de todas formas. ECV: enfermedad cardiovascular.

fármaco, por ejemplo. Esto se aplica a todos los factores de riesgo continuos, como el colesterol plasmático o la presión sistólica. Los objetivos que se proponen en este documento reflejan este concepto.

Existe un problema específico relacionado con las personas jóvenes que tienen altos niveles de factores de riesgo; un riesgo absoluto bajo puede esconder un riesgo relativo muy alto para el que se deberían recomendar cambios importantes en el estilo de

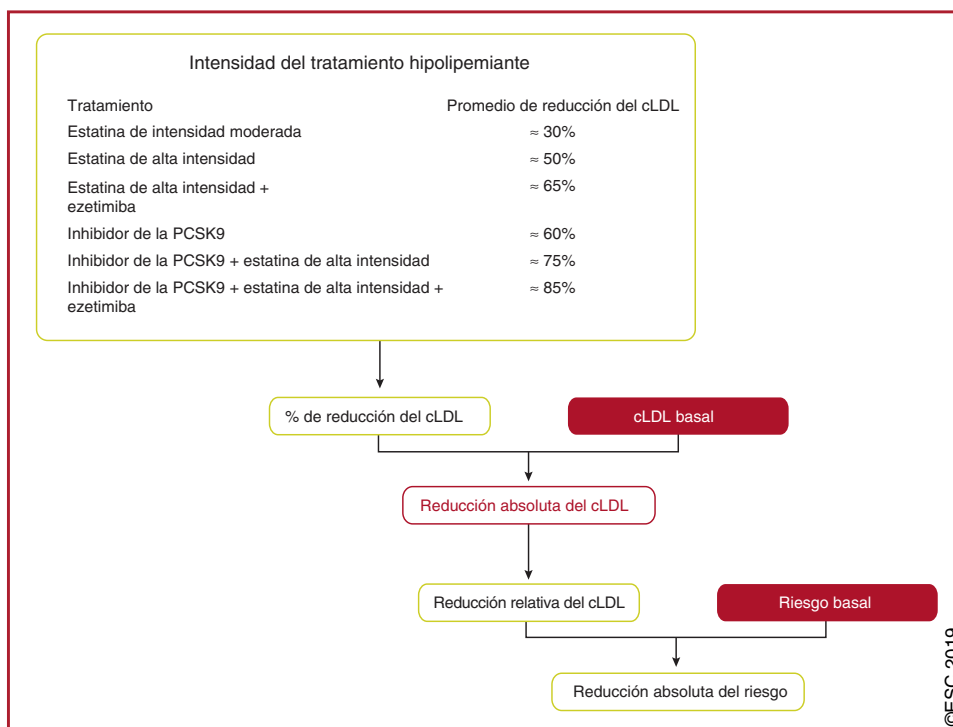


Figura 3. Beneficios clínicos esperables de los tratamientos hipolipemiantes. Se puede calcular el beneficio clínico esperable de la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) para cualquier persona. El efecto depende de la intensidad del tratamiento, la concentración basal de cLDL, la reducción absoluta esperable de cLDL y el riesgo basal estimado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se debe seleccionar la intensidad del tratamiento según el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica calculado para esa persona para obtener la reducción proporcional de cLDL recomendada. Al multiplicar la reducción proporcional del cLDL por la concentración basal de cLDL de esa persona, se calcula la reducción absoluta esperable de cLDL que es probable que se alcance con ese tratamiento. Debido a que cada 1 mmol/l de reducción absoluta del cLDL se asocia con una reducción del 20% del riesgo CV, las reducciones absolutas de cLDL de mayor magnitud producen reducciones proporcionales del riesgo más grandes. Al multiplicar la reducción proporcional esperable del riesgo para la concentración de cLDL que se ha logrado por el riesgo basal estimado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de esa persona, se determina la reducción absoluta esperable del riesgo para esa persona. PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.

vida. Por esta razón, y para motivar a las personas jóvenes (menores de 40 años) a cambiar lo antes posible sus hábitos de vida poco saludables, puede ser útil utilizar escalas de cálculo de su riesgo relativo que ilustren cómo los cambios en el estilo de vida pueden reducir sustancialmente el riesgo relativo (figura 1 del material adicional).

Otra aproximación al problema para las personas jóvenes es el uso de la edad de riesgo CV. La edad de riesgo de una persona con varios factores de riesgo CV es la edad de una persona con el mismo nivel de riesgo pero con unos niveles de factores de riesgo ideales. Así, por ejemplo, un varón de 40 años con riesgo alto puede tener una edad de riesgo ≥ 65 años. La edad de riesgo se puede calcular visualmente consultando las tablas SCORE (tal como se ilustra en la figura 2 del material adicional). En estas tablas, la edad de riesgo se calcula respecto a los niveles de factores de riesgo ideales, que son: no ser fumador, tener el colesterol total (CT) ≤ 4 mmol/l (155 mg/dl) y una presión sistólica ≤ 120 mmHg. La edad de riesgo también se calcula automáticamente como parte de la última versión del HeartScore (<http://www.HeartScore.org>).

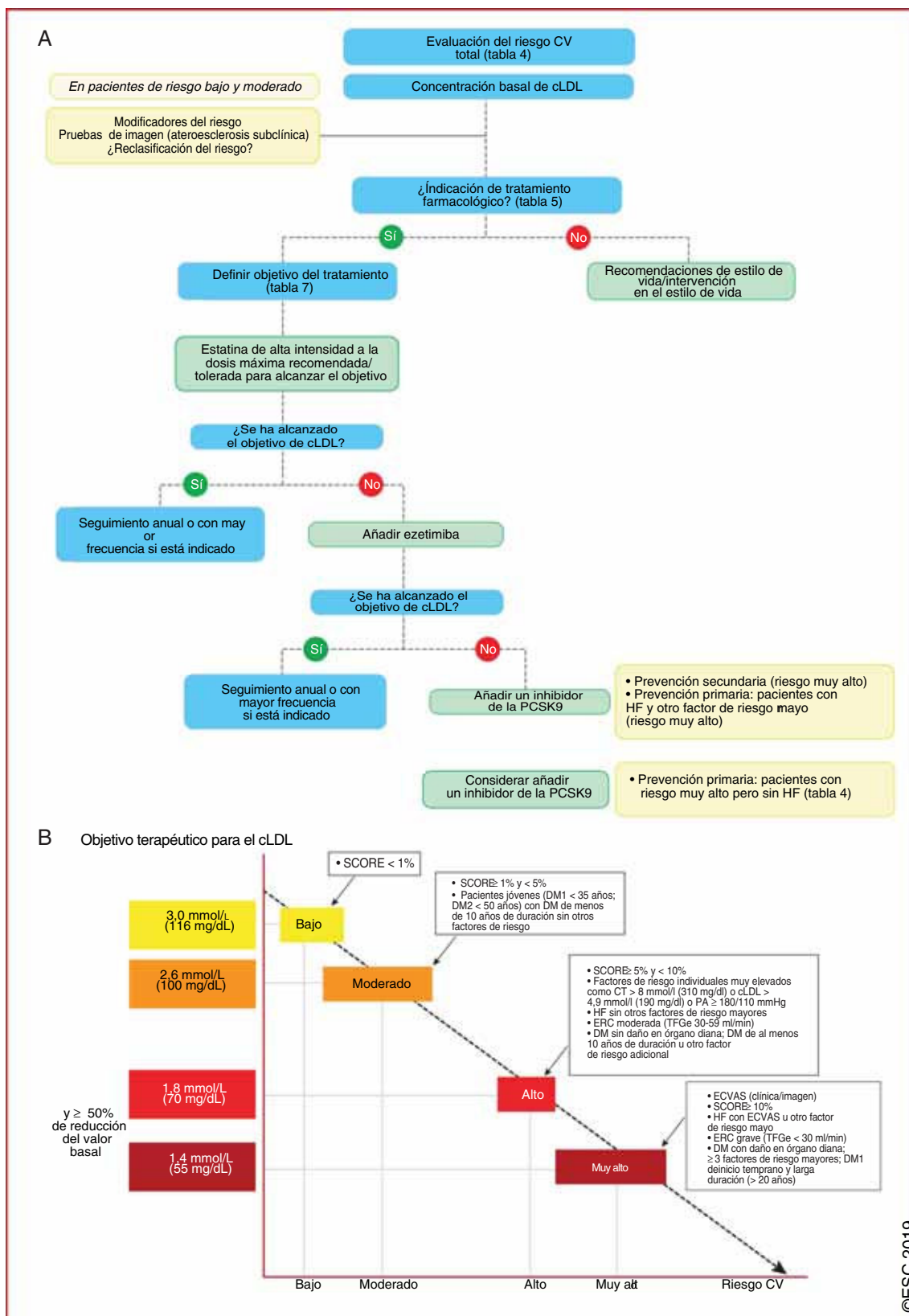
Se ha demostrado que la edad de riesgo es independiente de la variable CV empleada^{6,8}, puede usarse en cualquier población independientemente del riesgo basal o de cambios en la mortalidad y evita la necesidad de recalibraciones.

El riesgo a lo largo de la vida es otra aproximación que permite ilustrar el impacto de los factores de riesgo y puede ser útil para personas jóvenes¹². Cuanto mayor es la carga de los factores de riesgo, mayor es el riesgo a lo largo de la vida. Este enfoque da lugar a cifras de riesgo más altas en las personas jóvenes debido a

mayores tiempos de exposición. Por lo tanto, es más útil para ilustrar el riesgo que para guiar el tratamiento, ya que los estudios clínicos terapéuticos se han basado en periodos fijos de seguimiento y no en el riesgo a lo largo de la vida.

Las personas mayores también representan un problema. En algunas categorías de edad, la gran mayoría de las personas (especialmente varones) tendrán un cálculo del riesgo de muerte CV > 5 -10% considerando únicamente la edad, incluso cuando otros factores de riesgo CV sean relativamente bajos. Esto puede conducir a un uso excesivo de fármacos en los ancianos que el médico debe valorar detenidamente antes de iniciar el tratamiento. Las fuerzas relativas de los factores de riesgo varían con la edad, y el sistema SCORE sobrestima el riesgo en personas mayores (> 65 años)¹¹. La presente guía incluye tablas ilustrativas para los mayores de 65 años (figuras 1 y 2). Estas personas se benefician de dejar de fumar y controlar la hipertensión y la hiperlipemia (véase el apartado 9.3), pero es necesario el juicio clínico para evitar los efectos secundarios derivados de la sobremedicación.

El impacto adicional del cHDL en el cálculo de riesgo se ilustra en las figuras 3 y 4 del material adicional; se recomienda su uso para mejorar la precisión de la evaluación del riesgo. En estas tablas, el cHDL se usa como variable categórica. La versión electrónica del SCORE, HeartScore (http://www.heartscore.org/en_GB/), se ha modificado para tener en cuenta el cHDL de manera continua. Los clínicos deben tener en cuenta que para valores extremos de cHDL ($> 2,3$ mmol/l [90 mg/dl]) se produce un aumento del riesgo de ECVAS, por lo que no se recomienda usar el cHDL como predictor del riesgo cuando las concentraciones son muy elevadas.



©ESC 2019

Figura 4. A: algoritmo de tratamiento para la reducción farmacológica del cLDL. B: objetivos terapéuticos para el cLDL en las distintas categorías de riesgo cardiovascular total. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM1: DM de tipo 1; DM2: DM de tipo 2; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; PA: presión arterial; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Cuadro 1

Cómo usar las tablas de cálculo de riesgo

Para calcular el riesgo de muerte por ECV a 10 años que tiene una persona, encuentre en la tabla el sexo, si es o no fumadora y la edad. Busque en la tabla la celdilla que se encuentra más próxima a su PA y CT. El cálculo de riesgo debe ajustarse al alza a medida que la persona se acerca a la siguiente categoría de edad.
El riesgo se evalúa según los valores de CT y PAS antes del tratamiento, si se conoce. Cuanto más largo y eficaz sea el tratamiento, mayor es la reducción del riesgo, aunque en general no será mayor que un tercio, aproximadamente, del riesgo basal. Por ejemplo, en el caso de una persona que toma tratamiento antihipertensivo y cuya presión arterial previa no se conoce, un riesgo CV SCORE del 6% significa que el riesgo CV total previo al tratamiento podría ser del 9%.
Se debe ofrecer asesoramiento a las personas con bajo riesgo para que mantengan bajo su estado de riesgo. Aunque no hay un valor umbral que se pueda aplicar universalmente, la intensidad del asesoramiento debe aumentar a medida que aumenta el riesgo.
Las tablas se pueden usar para ilustrar los efectos de reducir los factores de riesgo, ya que el beneficio no es inmediato y los resultados de los estudios clínicos aleatorizados suelen dar mejores estimaciones de los beneficios. En general, los sujetos que dejan de fumar disminuyen rápidamente su riesgo acumulado a la mitad.

©ESC 2019

CT: colesterol total; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

Cuadro 2

Tablas de cálculo de riesgo en los diferentes países

Se debe usar las tablas de riesgo bajo en: Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Islandia, Irlanda, Israel, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Noruega, Malta, Portugal, Eslovenia, España, Suecia, Suiza y Reino Unido.
Se debe usar las tablas de riesgo alto en: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia y Herzegovina, Croacia, República Checa, Estonia, Hungría, Letonia, Líbano, Libia, Lituania, Montenegro, Marruecos, Polonia, Rumanía, Serbia, Eslovaquia, Túnez y Turquía.
Algunos países tienen una tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular > 350/100.000; en estos casos, las tablas de riesgo alto pueden subestimar el riesgo . Estos países son: Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Egipto, Georgia, Kazajstán, Macedonia del Norte, República de Moldavia, Federación Rusa, Siria, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán.

©ESC 2019

Véase: <http://apps.who.int/gho/data/node.home>.

Cuadro 3

Índices

Las tablas pueden ayudar a evaluar y tratar el riesgo, pero deben interpretarse de acuerdo con el conocimiento y la experiencia del médico y la probabilidad de ECV previa al cálculo.
El riesgo está sobrestimado en países con mortalidad por ECV decreciente y está subestimado en países con mortalidad creciente. Para corregir este error, se lleva a cabo la recalibración (http://www.heartscore.org/en_GB/).
Los cálculos de riesgo parecen más bajos en las mujeres que en los varones. No obstante, el riesgo de las mujeres solo está diferido; el riesgo de una mujer de 60 años es parecido al de un varón de 50. Últimamente mueren por ECV más mujeres que varones.
Los riesgos relativos pueden estar inesperadamente altos en personas jóvenes, incluso cuando el valor de riesgo absoluto sea bajo. Las tablas de riesgo relativo (figura 1 del material adicional) y el cálculo de la edad de riesgo (figura 2 del material adicional) pueden ser útiles para identificar y asesorar a estas personas.

©ESC 2019

ECV: enfermedad cardiovascular.

4.1.2. Cómo usar las tablas de cálculo de riesgo

El uso de las tablas SCORE de bajo o alto riesgo va a depender de la mortalidad por ECV de cada país. Los puntos de corte para definir

Cuadro 4

Factores que modifican los riesgos SCORE

Marginación social (origen de muchas causas de enfermedades cardiovasculares).
Obesidad y obesidad central, determinadas a partir del índice de masa corporal y el perímetro de la cintura respectivamente.
Inactividad física.
Estrés psicosocial, incluido el agotamiento vital.
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años; mujeres < 60 años).
Enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por inmunidad.
Trastornos psiquiátricos mayores.
Tratamiento por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
Fibrilación auricular.
Hipertrofia ventricular izquierda.
Enfermedad renal crónica.
Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
Enfermedad de hígado graso no alcohólico.

©ESC 2019

ECV: enfermedad cardiovascular.

Cuadro 5

Cálculo de riesgo: mensajes clave

En personas aparentemente sanas, el riesgo de ECV suele ser consecuencia de múltiples factores de riesgo que interactúan. Esta es la base del cálculo del riesgo CV total y su tratamiento.
Se debe considerar el cribado de los factores de riesgo, incluido el perfil lipídico, de los varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 o posmenopáusicas.
Los sistemas de cálculo de riesgo, como el SCORE, pueden ayudar en la toma de decisiones de tratamiento lógicas y evitar el sobretreatmento o el infratreatmento.
Algunos sujetos se declaran en riesgo de ECV alto o muy alto sin necesidad de cuantificar el riesgo y requieren atención inmediata a todos los factores de riesgo. Esto se cumple en el caso de pacientes con ECV documentada, personas mayores con DM de larga duración, HF, ERC, placas carotídeas o femorales, índice de CC > 100 o elevación extrema de la Lp(a).
Todos los sistemas de cálculo del riesgo son aproximados y es preciso considerar con cuidado el valor de la calificación obtenida.
Otros factores que modifican el riesgo pueden incluirse en sistemas electrónicos de cálculo del riesgo como el HeartScore (www.heartscore.org).
El enfoque basado en el riesgo total permite cierta flexibilidad: cuando no se pueda alcanzar la perfección con un factor de riesgo, se puede reducir el riesgo actuando intensamente en los demás factores.

©ESC 2019

CC: calcio coronario; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; Lp: lipoproteína; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

los niveles de riesgo son arbitrarios y la clasificación usada en esta guía para considerar un país como «de riesgo CV bajo» se basa en los datos de la OMS obtenidos a partir del *Global Burden of Disease Study*.

Los países se clasifican como de riesgo bajo cuando su tasa de mortalidad CV ajustada por la edad en 2016 era < 150/100.000 (considerando el conjunto de varones y mujeres) (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/). Los países con una tasa de mortalidad CV ≥ 150/100.000 se clasifican como de riesgo alto.

Los cuadros 1-5 resumen aspectos principales de las tablas de cálculo de riesgo y su uso.

Tabla 4

Categorías de riesgo cardiovascular

Riesgo muy alto	<p>Sujetos con alguno de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECVAS clínica o documentada por imagen de manera inequívoca. La ECVAS clínica documentada incluye SCA previo (IM o angina inestable), angina estable, revascularización coronaria (ICP, CABG y otros procedimientos de revascularización arterial), ACV/AIT y EAP. La ECVAS documentada inequívocamente por imagen incluye los hallazgos cuyo valor predictivo de eventos clínicos está establecido, como la presencia de placa significativa en la angiografía coronaria o la TC (EC multivaso de 2 arterias epicárdicas mayores con estenosis > 50%) o ecografía carotídea • DM con daño en órganos diana* o al menos 3 factores de riesgo mayores o DM1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años) • ERC grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) • Estimación SCORE ≥ 10% • HF con ECVAS u otro factor de riesgo mayor
Alto	<p>Sujetos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), cLDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) o PA ≥ 180/110 mmHg • Pacientes con HF sin otros factores de riesgo mayores • Pacientes con DM sin daño en órganos diana, DM de duración ≥ 10 años u otro factor de riesgo adicional • ERC moderada (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m²) • Estimación SCORE ≥ 5% y < 10%
Moderado	Pacientes jóvenes (DM1 < 35 años; DM2 < 50 años) con DM de duración < 10 años, sin otros factores de riesgo. Estimación SCORE ≥ 1% y < 5%
Bajo	Estimación SCORE < 1%

©ESC 2019

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; DM1: DM tipo 1; DM2: DM tipo 2; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

*El daño en órganos diana se define como microalbuminuria, retinopatía o neuropatía.

La privación social y el estrés psicosocial sientan las bases de un riesgo aumentado¹³. En personas con riesgo intermedio, otros factores —entre ellos los factores metabólicos como el aumento de apoB, lipoproteína (a) (Lp(a)), triglicéridos (TG) o proteína C reactiva, la presencia de albuminuria, la presencia de placa aterosclerótica en las arterias carótida o femoral, o la puntuación de calcio coronario (CC)— pueden mejorar la clasificación del riesgo. Hay muchos otros biomarcadores que también se asocian con riesgo de ECV aumentado, aunque muy pocos se han asociado con una reclasificación apreciable. También es más alto que el que indican las tablas SCORE el riesgo CV total de las personas asintomáticas con marcadores de daño vascular aterosclerótico subclínico anormales detectados por CC (> 100 unidades Agatston), índice tobillo-brazo (ITB) (< 0,9 o > 1,40), velocidad de onda de pulso (> 10 m/s) o la presencia de placa carotídea o femoral detectada por ecografía. En los estudios que comparan estos marcadores, el CC tiene la mejor capacidad de reclasificación^{14–16}.

Otros factores, como el cHDL elevado (hasta 2,3 mmol/l [90 mg/dl])¹⁷ o una historia familiar de longevidad pueden asociarse con riesgo bajo.

4.2. Niveles de riesgo

El cálculo del riesgo CV total es parte de un sistema continuo. Los puntos de corte utilizados para definir niveles de alto riesgo son bastante arbitrarios y se basan en niveles de riesgo en los que se han observado beneficios evidentes en ensayos clínicos. En la práctica clínica, se debe tener en cuenta aspectos prácticos relacionados con los sistemas sanitarios locales y los seguros médicos. La identificación y el control de los factores de riesgo no deben limitarse únicamente a las personas con riesgo alto; las personas con riesgo moderado también deben recibir consejo médico sobre cambios en el estilo de vida y, en algunos casos, tratamiento farmacológico para reducir el riesgo aterosclerótico.

Las personas con riesgo bajo deben recibir asesoramiento médico para mantenerse en ese estado. Por lo tanto, la intensidad

de las medidas preventivas debe ajustarse al riesgo CV total del paciente. El principal determinante del riesgo CV total es la edad, que se puede considerar «el tiempo de exposición» a los factores de riesgo.

Por todo ello, el Grupo de Trabajo propone las siguientes categorías de riesgo y objetivos de cLDL, basándose en la evidencia disponible y considerando un contexto óptimo con recursos ilimitados. Estas categorías representan el ideal de perfección, y deben usarse únicamente de forma orientativa; la toma de decisiones en la práctica clínica se debe ajustar a las condiciones locales.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se puede proponer los niveles de riesgo CV total expuestos en la [tabla 4](#).

4.2.1. Papel de las técnicas de imagen cardiovascular no invasivas en la evaluación del riesgo cardiovascular total

Las técnicas de imagen no invasivas son capaces de detectar el daño vascular aterosclerótico y estimar el grado de afección vascular y las consecuencias clínicas. La detección del índice CC mediante tomografía computarizada (TC) sin contraste proporciona información sobre la carga aterosclerótica y se asocia estrechamente con los eventos CV¹⁸. Un metanálisis reciente del *US Preventive Services Task Force* ha resumido toda la evidencia disponible sobre el valor predictivo de los factores de riesgo no tradicionales y ha encontrado que, aunque no hay estudios clínicos aleatorizados sobre la contribución del índice de CC en el pronóstico, su detección mejora la discriminación y la reclasificación del riesgo¹⁹. La evaluación de la carga aterosclerótica carotídea o femoral mediante ecografía tiene un valor predictivo de eventos CV comparable al CC^{20–23}; en cambio, la medida del grosor íntimomedial carotídeo es inferior al índice de CC y la detección de la placa carotídea^{16,24,25}.

La evaluación por imagen de la ECVAS en pacientes asintomáticos con riesgo bajo o moderado elegibles para tratamiento con estatinas (véase la [tabla 5](#)) puede tener impacto en el tratamiento médico. Los resultados del estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) han demostrado que un 41–57% de los sujetos que

Tabla 5

Estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

	Riesgo CV total (SCORE), %	Concentración de cLDL					
		< 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	1,4 a < 1,8 mmol/l (55 a < 70 mg/dl)	1,8 a < 2,6 mmol/l (70 a < 100 mg/dl)	2,6 a < 3,0 mmol/l (100 a < 116 mg/dl)	3,0 a < 4,9 mmol/l (116 a < 190 mg/dl)	≥ 4,9 mmol/l (≥ 190 mg/dl)
Prevención primaria	< 1, riesgo bajo	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
	≥ 1 a < 5, o riesgo moderado (tabla 4)	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
	≥ 5 a < 10 o riesgo alto (tabla 4)	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
	≥ 10 o riesgo muy alto debido a condición de riesgo (tabla 4)	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
Clase ^a /Nivel ^b	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	
Prevención secundaria	Riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

©ESC 2019

serían elegibles para tratamiento con estatinas presentaban un índice cero de CC y una tasa baja de eventos CV ateroscleróticos a los 10 años de seguimiento (1,5–4,9%)²⁶. Por el contrario, los pacientes con un índice de CC > 100 Agatston presentaban una tasa de ECVAS y eventos coronarios de 18,9 y 12,7/1.000 personas-año respectivamente¹⁸. Si se compara con la estrategia de tratar a todos los pacientes, el uso del índice de CC para guiar el tratamiento a largo plazo con estatinas es rentable²⁷. Es importante tener presente que el índice de CC suele ser muy bajo en pacientes jóvenes (< 45 años) con hipercolesterolemia familiar (HF) grave, incluida la HF homocigótica (HFHo), en los que tiene una especificidad baja.

La identificación de una estenosis luminal coronaria > 50% y la determinación de la composición de la placa mediante angiografía coronaria por TC también añaden valor pronóstico a los modelos tradicionales de estratificación del riesgo²⁸. Los sujetos asintomáticos con riesgo moderado pueden ser reclasificados a una categoría de riesgo superior si presentan un índice de CC > 100

Agatston y se documenta carga aterosclerótica carotídea o femoral por ecografía. Por lo tanto, puede ser útil el uso de métodos capaces de detectar estos marcadores en este grupo de pacientes (véase las recomendaciones sobre las técnicas de imagen CV para la evaluación del riesgo de ECVAS)^{14–16}. Por lo tanto, el índice de CC con TC se puede considerar para sujetos con riesgo bajo o moderado en los que no se alcance el objetivo de cLDL correspondiente mediante intervenciones en el estilo de vida, para los que el tratamiento farmacológico puede ser una alternativa (véase la tabla 5). No está justificado el uso de técnicas de imagen para establecer la presencia y el grado de daño vascular aterosclerótico en sujetos con riesgo bajo que no sean candidatos a tratamiento con estatinas, debido a su valor pronóstico bajo y los costes y el riesgo de radiación asociados con la determinación del índice de CC, especialmente en mujeres²⁹. Cabe destacar que el índice de CC aumenta después del tratamiento con estatinas; por consiguiente, se debe interpretar con precaución en pacientes tratados con estatinas.

Recomendaciones sobre las técnicas de imagen cardiovascular para la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la carga de placa arterial (carotídea o femoral) en la ecografía arterial como un modificador del riesgo en sujetos con riesgo bajo o moderado ^{29,30}	IIa	B
Se puede considerar evaluar el índice de CC con TC como un modificador del riesgo CV en personas asintomáticas con riesgo bajo o moderado ^{14–16,24,26}	IIb	B

©ESC 2019

CC: calcio coronario; CV: cardiovascular; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

4.2.2. Estrategias de intervención basadas en el riesgo

En la **tabla 5** se muestran estrategias de intervención acordes con el riesgo CV total y la concentración de cLDL. Este enfoque se basa en la evidencia procedente de múltiples metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) individuales, que muestran una reducción consistente y gradual del riesgo de ECV en respuesta a las reducciones en las concentraciones de CT y de cLDL (véase las recomendaciones sobre el cálculo del riesgo de ECV más adelante)^{31–41}. Estos estudios clínicos concuerdan en demostrar que, cuanto mayor es la concentración inicial de cLDL, mayor es la reducción del riesgo absoluto, mientras que la reducción del riesgo relativo permanece constante para cualquier valor basal de cLDL. En el apartado 8 se presenta consejo sobre los tratamientos farmacológicos individuales.

Recomendaciones sobre cómo calcular el riesgo cardiovascular total

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda usar un sistema de estimación de cálculo como las tablas SCORE para calcular el riesgo CV total de los adultos asintomáticos mayores de 40 años sin evidencia de ECV, DM, ERC, HF o cLDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl)	I	C
Se debe identificar a los pacientes con riesgo alto y muy alto por documentarse ECV, DM, enfermedad renal de moderada a grave, niveles muy altos de factores de riesgo individuales, HF o riesgo SCORE alto, y es altamente prioritario darles asesoramiento intensivo sobre todos los factores de riesgo	I	C
Los sistemas de cálculo de riesgo desarrollados para la población general no están recomendados para la evaluación del riesgo CV en pacientes con DM o HF	III	C

©ESC 2019

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5. LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

5.1. Papel biológico de los lípidos y las lipoproteínas

Las lipoproteínas del plasma transportan los lípidos a los tejidos para la producción de energía, deposición de lípidos, síntesis de hormonas esteroideas y formación de ácidos biliares. Contienen colesterol esterificado y no esterificado, TG, fosfolípidos y componentes proteicos llamados apolipoproteínas que tienen diversas funciones: son componentes estructurales, actúan como ligandos de receptores celulares y pueden ser activadores o inhibidores enzimáticos.

Hay 6 lipoproteínas importantes en la sangre: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), LDL, Lp(a) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) (tabla 6 y figura 5 del material adicional).

5.2. Papel de los lípidos y las lipoproteínas en la fisiopatología de la aterosclerosis

Todas las lipoproteínas que contienen apoB con un diámetro < 70 nm, incluidas las lipoproteínas más pequeñas ricas en TG y sus remanentes, pueden atravesar la barrera endotelial, sobre todo si hay disfunción endotelial, quedándose atrapadas después de interactuar con estructuras extracelulares como los proteoglicanos⁴². La apoB que se queda retenida en la pared arterial pone en marcha un proceso complejo que conduce a la deposición lipídica y el inicio de la formación de un ateroma⁴³.

La exposición continua a las apoB favorece la retención de otras partículas en la pared arterial a lo largo del tiempo, así como el crecimiento y la progresión de las placas ateroscleróticas. En general, las personas con una concentración plasmática elevada de apoB retienen más partículas y acumulan lípidos más rápidamente, lo que conduce a una mayor progresión de las placas ateroscleróticas.

La carga de placa aterosclerótica total se puede determinar por la concentración de cLDL y apoB circulantes, y por la duración total de la exposición a estas lipoproteínas, ya que el crecimiento de las placas ateroscleróticas se ve favorecido por la retención a lo largo del tiempo de otras partículas de apoB. Por consiguiente, la carga de placa aterosclerótica total de una persona suele ser proporcional a la exposición acumulada a estas lipoproteínas⁴⁴.

Llega un momento en que la carga aterosclerótica y los cambios en la composición de la placa alcanzan un punto crítico en el que se puede producir su rotura, con la consiguiente formación de un trombo que obstruye de manera aguda el flujo sanguíneo y causa angina inestable, infarto de miocardio (IM) o muerte. Por lo tanto, el riesgo de sufrir un episodio agudo de ECVAS aumenta significativamente a medida que aumentan la retención de apoB y la placa aterosclerótica. Este mecanismo fisiopatológico es la base para la recomendación de hábitos de vida saludables que permitan mantener una concentración baja de apoB y retrasar la progresión de la aterosclerosis a lo largo de la vida; también sirve para justificar la necesidad de establecer un tratamiento que permita reducir el cLDL y la apoB, tanto en la prevención primaria de ECVAS como en la prevención secundaria de eventos CV recurrentes⁴⁴.

5.3. Evidencia de los efectos causales de los lípidos y las lipoproteínas en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

5.3.1. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y riesgo de aterosclerosis

El cLDL plasmático da una medida de la cantidad de colesterol transportado por las partículas de LDL, que son con diferencia las apoB más numerosas, y permite estimar la concentración de LDL circulante. Diversos estudios epidemiológicos, estudios con aleatorización mendeliana y ECA coinciden en demostrar una relación log-lineal entre los cambios absolutos de cLDL plasmático y el riesgo de ECVAS^{34,45–50}. La notable coincidencia entre estos estudios, además de la evidencia biológica y experimental, proporciona evidencia convincente de la asociación causal entre el cLDL y el riesgo de ECVAS, y demuestra que la reducción de la concentración de cLDL disminuye el riesgo de ECVAS de modo proporcional a la reducción del riesgo absoluto^{2,51}.

Tabla 6

Características físicas y químicas de las lipoproteínas plasmáticas humanas

	Densidad (g/ml)	Diámetro (nm)	TG (%)	Ésteres de colesterol (%)	FL (%)	Colesterol (%)	Apolipoproteínas	
							Principal	Otros
Quilomicrones	< 0,95	80-100	90-95	2-4	2-6	1	apoB-48	apoA-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0,95-1,006	30-80	50-65	8-14	12-16	4-7	apoB-100	apoA-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1,006-1,019	25-30	25-40	20-35	16-24	7-11	apoB-100	apoC-II, C-III, E
LDL	1,019-1,063	20-25	4-6	34-35	22-26	6-15	apoB-100	
HDL	1,063-1,210	8-13	7	10-20	55	5	apoA-I	apoA-II, C-III, E, M
Lp(a)	1,006-1,125	25-30	4-8	35-46	17-24	6-9	apo(a)	apoB-100

apo: apolipoproteína; FL: fosfolípidos; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

©ESC 2019

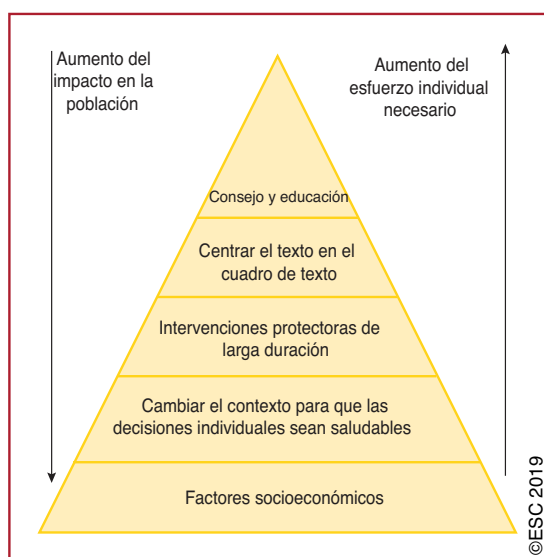


Figura 5. Pirámide de impacto en la salud.

Además, los estudios con aleatorización mendeliana han demostrado que la exposición a una concentración baja de cLDL a largo plazo se asocia con una disminución del riesgo CV mayor que la exposición a corto plazo (como la que se consigue en los ensayos aleatorizados, por ejemplo)^{48,52}. Estos resultados respaldan el concepto de que las partículas de LDL tienen un efecto causal y acumulado en el riesgo de ECVAS. Por lo tanto, el efecto del cLDL en el riesgo de ECVAS está determinado por la magnitud absoluta de cLDL y por la duración total de la exposición a este².

El beneficio clínico de la reducción de cLDL se determina a partir de la reducción de partículas circulantes de LDL calculadas a partir de la apoB, que normalmente se traduce en una reducción del colesterol transportado por estas partículas^{2,53}. Por lo tanto, el beneficio clínico de los tratamientos que reducen el cLDL mediante la reducción de las partículas de LDL será proporcional a la reducción absoluta de cLDL, ya que en general las reducciones de cLDL y de partículas de LDL concuerdan^{34,50,54,55}. Por el contrario, el beneficio clínico de los tratamientos que reducen el cLDL por mecanismos que modifican su composición puede no ser proporcional a la reducción absoluta de cLDL, sino al cambio absoluto en la concentración de partículas de LDL cuantificado como reducción de apoB^{2,53}.

5.3.2. Lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo de aterosclerosis

Las partículas de VLDL ricas en TG y sus remanentes transportan la mayor parte de los TG circulantes. Es por ello que la concentración plasmática de TG refleja la concentración de lipoproteínas ricas en TG que contienen apoB circulante.

Una concentración elevada de TG plasmáticos se asocia con riesgo aumentado de ECVAS, pero esta asociación se pierde después de ajustar por el colesterol no unido a HDL (colesterol no HDL), que refleja la concentración de todas las apoB⁴⁵. Del mismo modo, la reducción de TG con fibratos tiene el mismo efecto en la disminución del riesgo CV que los tratamientos dirigidos a reducir el cLDL cuando se determina a partir de la unidad de cambio de colesterol no HDL⁵⁰, lo que indica que el efecto de los TG plasmáticos en el riesgo de ECVAS está mediado por cambios en la concentración de lipoproteínas ricas en TG.

Los estudios con aleatorización mendeliana indican que la asociación entre los TG plasmáticos y el riesgo de cardiopatía isquémica puede ser causal; no obstante, esta evidencia tiene que ser interpretada con precaución, ya que casi todas las variantes asociadas con TG también se asocian con cHDL, cLDL y Lp(a)⁵⁶⁻⁵⁹. Un estudio reciente con aleatorización mendeliana ha demostrado que las variantes en la lipoproteinlipasa (LPL) reductora de TG y las variantes de los receptores de LDL reductores de cLDL tienen el mismo efecto en el riesgo de ECVAS por unidad de cambio de apoB, lo que indica que todas las apoB tienen el mismo efecto en el riesgo de cardiopatía isquémica⁵³. En conjunto, estos estudios indican que el efecto causal de las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes en el riesgo de ECVAS está determinado por la concentración circulante de apoB, y no por el contenido de TG.

5.3.3. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y riesgo de aterosclerosis

La asociación inversa entre la concentración plasmática de cHDL y el riesgo de ECVAS es una de las más consistentes y reproducibles en epidemiología observacional^{45,60}. Sin embargo, los estudios con aleatorización mendeliana no han aportado evidencias convincentes que respalden esta asociación causal^{49,61,62}. Conviene interpretar los datos con precaución, ya que la mayoría de las variantes genéticas que se asocian con el cHDL producen cambios opuestos en la concentración de TG, cLDL o ambos, de modo que es muy difícil estimar el efecto del cHDL en el riesgo de ECVAS mediante un diseño de aleatorización mendeliana. Además, no hay ninguna evidencia de ECA que demuestre que los

tratamientos dirigidos a aumentar la concentración plasmática de cHDL reduzcan el riesgo CV^{63–67}. En el estudio dal-OUTCOMES (*Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome*), el tratamiento con dalcetrapib (un inhibidor de la proteína transportadora de los ésteres de colesterol [CETP]) aumentó la concentración de cHDL sin ningún efecto en el cLDL y la apoB, pero esta estrategia no redujo el riesgo de eventos CV mayores (MACE)⁶⁵. Del mismo modo, en los estudios ACCELERATE (*Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes*) y REVEAL (*Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification*), el tratamiento con inhibidores de la CETP aumentó en más del doble la concentración de cHDL sin que se redujera el riesgo de ECVAS, más allá de una discreta y esperable reducción de la apoB^{2,63,64}. En la misma dirección, diversos estudios aleatorizados han demostrado que la infusión de fármacos miméticos de HDL aumentaba la concentración plasmática de cHDL sin alterar la progresión de la aterosclerosis, determinada por ecografía intravascular^{68,69}.

Por consiguiente, no se dispone de ninguna evidencia procedente de estudios genéticos o ensayos clínicos que indique una asociación causal entre el aumento de la concentración plasmática de cHDL y la reducción de ECVAS. Por el momento, se desconoce si los tratamientos que alteran la función de las partículas de HDL reducen el riesgo CV.

5.3.4. Lipoproteína (a) y riesgo de aterosclerosis

La Lp(a) es una partícula de LDL con una mitad de apo(A) unida covalentemente a su componente apoB⁷⁰. Al tener un diámetro < 70 nm, puede cruzar libremente la barrera endotelial, donde al igual que el LDL se puede quedar retenida dentro de la pared arterial, aumentando el riesgo de ECVAS. Los efectos proaterogénicos de la Lp(a) se han atribuido también a su capacidad procoagulante, ya que su estructura es similar al plasminógeno; tiene efectos proinflamatorios probablemente relacionados con la carga de fosfolípido oxidado que es transportado por la Lp(a)⁷¹.

El aumento de la concentración plasmática de Lp(a) se asocia con mayor riesgo de ECVAS, aunque su efecto es más débil que el del cLDL en la mayoría de las personas^{72,73}. Los estudios con aleatorización mendeliana han demostrado de manera consistente que la exposición a una concentración elevada de Lp(a) a lo largo de la vida tiene una asociación causal fuerte con el riesgo de ECVAS^{74,75}. Los ensayos clínicos con tratamientos que han reducido la concentración de Lp(a) en un 20–30% (incluidos la niacina y los inhibidores de la CETP) no han podido demostrar que la reducción de Lp(a) reduzca el riesgo de ECVAS más allá de lo esperable por la reducción de apoB; sin embargo, los resultados recientes obtenidos con los inhibidores de la PCSK9 indican que la reducción de Lp(a) puede disminuir el riesgo CV⁷⁶.

Estas evidencias contradictorias se pueden reconciliar gracias a los resultados de un estudio reciente de aleatorización mendeliana, según el cual el efecto causal de la Lp(a) en el riesgo de ECVAS es proporcional al cambio absoluto en la concentración plasmática de Lp(a). Cabe destacar que, según este estudio, las personas con una concentración de Lp(a) extremadamente alta (> 180 mg/dl [> 430 nmol/l]) tienen un riesgo vitalicio de ECVAS parecido al de las personas con HF heterocigótica (HFHe). Teniendo en cuenta que hasta el 90% de la concentración de Lp(a) que tiene una persona está determinado por su herencia, la presencia de una concentración extremadamente alta de Lp(a) puede ser un trastorno lipídico hereditario nuevo con un riesgo CV de por vida muy elevado y una prevalencia que es el doble que la de HFHe⁷⁷. Los resultados de este estudio⁷⁷ y los del HPS2-THRIVE (*Heart*

Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events)⁷⁸ han demostrado que se requiere un cambio absoluto de Lp(a) muy importante para que se produzca una reducción del riesgo CV clínicamente significativa.

5.4. Análisis de lípidos y lipoproteínas en el laboratorio

La determinación de lípidos y lipoproteínas se usa para calcular el riesgo de ECVAS y guiar la toma de decisiones terapéuticas. La cuantificación de los lípidos plasmáticos se puede realizar en plasma entero y la de lipoproteínas, determinando su componente proteico. Las lipoproteínas se clasifican según su densidad hidratada (tabla 6).

5.4.1. Análisis de lipoproteínas

Teniendo en cuenta el papel causal de la apoB en el inicio y la progresión de la aterosclerosis, lo ideal para estimar el riesgo y guiar las decisiones terapéuticas es la determinación directa de la concentración circulante de apoB aterogénica. Debido a que todas las lipoproteínas que contienen ApoB (incluidas las VLDL, partículas remanentes ricas en TG y LDL) contienen una única molécula de apoB, la cuantificación de apoB permite calcular directamente el número de partículas aterogénicas del plasma.

Actualmente se dispone de métodos estandarizados, automatizados, precisos y asequibles para cuantificar la apoB. No es necesario que el paciente esté en ayunas, ya que incluso en el periodo posprandial los quilomicrones que transportan apoB48 representan menos del 1% de la concentración total de apoB. Además, el rendimiento analítico de los métodos de cuantificación de apoB es superior al del cálculo de cLDL y colesterol no HDL⁷⁹.

5.4.2. Análisis de lípidos

En la práctica clínica, la concentración de lipoproteínas plasmáticas no se suele medir directamente, sino que se calcula a partir de su contenido de colesterol. En los humanos, el CT se distribuye entre las 3 principales clases de lipoproteínas: VLDL, LDL y HDL. Una cantidad pequeña de colesterol puede estar contenida en 2 clases minoritarias de proteínas: IDL y Lp(a). En un perfil lipídico sérico estándar, se determinan las concentraciones de CT, cHDL y TG. A partir de estos valores, se puede calcular la concentración de cLDL.

El cLDL plasmático se puede determinar directamente usando técnicas enzimáticas o ultracentrifugación, pero en medicina clínica se suele calcular a partir de la fórmula de Friedewald:

$$\begin{aligned} \text{En mmol/l: cLDL} &= \text{CT} - \text{cHDL} - (\text{TG} / 2,2) \\ \text{En mg/dl: cLDL} &= \text{CT} - \text{cHDL} - (\text{TG}/5) \end{aligned}$$

El cálculo de los títulos de cLDL se basa en una serie de presunciones:

- Los errores pueden acumularse, ya que la fórmula requiere 3 análisis independientes de CT, TG y cHDL.
- Se presume un cociente colesterol: TG constante en las VLDL. Para valores de TG elevados (> 4,5 mmol/l o > 400 mg/dl), la fórmula no se puede utilizar.
- La fórmula de Friedewald puede no ser fiable si la sangre no se obtiene en ayunas.

Algunas limitaciones de la fórmula de Friedewald pueden evitarse mediante los métodos enzimáticos directos disponibles en el mercado. La definición del cLDL calculado y el cLDL directo es la

misma: colesterol no HDL – cVLDL corresponde a la suma del colesterol transportado por las subfracciones LDL, IDL y Lp(a).

En la población general, el cLDL calculado y el cLDL directo muestran muy buena concordancia^{80–83}. No obstante, el cLDL calculado puede subestimar los valores de cLDL en presencia de TG elevados (≥ 2 mmol/l [177 mg/dl])^{81,82}. Del mismo modo, cuando el cLDL es muy bajo, el cálculo de cLDL puede ser engañoso, sobre todo cuando los TG son elevados^{81,84–86}. Para evitar algunos de los problemas derivados de la fórmula de Friedewald, se han propuesto diversas modificaciones para el cálculo de cLDL, aunque todavía no se ha probado si estas modificaciones son superiores a la fórmula para el cálculo del riesgo CV^{81,85–87}. Hay que tener en cuenta que la determinación directa de cLDL también tiene limitaciones, como el sesgo sistemático y la inexactitud en pacientes con dislipemia, especialmente hipertrigliceridemia^{88–90}.

En estas circunstancias, puede ser una alternativa calcular el colesterol no HDL como CT – cHDL, una medida del CT transportado por todas las apoB aterogénicas, incluidas las partículas ricas en TG de las VLDL y sus remanentes¹⁰⁰.

Se dispone de diversos métodos para la determinación de Lp(a). Debido a la compleja estructura molecular de la Lp(a) y las variaciones de tamaño de la apo(a), el desarrollo de métodos analíticos para cuantificar la Lp(a) ha sido técnicamente difícil. Los métodos disponibles dependen en mayor o menor grado de la isoforma de apo(a)⁹¹. Además, la concentración de Lp(a) se expresa como moles (nmol/l) o masa (mg/dl) en los distintos ensayos, pero la conversión entre ambas medidas depende, a su vez, del tamaño y la concentración^{91–93}. Por todo ello, es necesaria una estandarización de los ensayos que permita establecer un método reproducible y fiable para cuantificar la Lp(a)⁹².

5.4.3. ¿En ayunas o no?

Tradicionalmente, las muestras de sangre para los análisis lipídicos se han tomado en ayunas. Los estudios recientes indican que las muestras tomadas en ayunas o fuera del ayuno dan resultados similares en la mayoría de los parámetros lipídicos^{85,94–100}. Las muestras tomadas fuera del ayuno se han usado en estudios basados en grandes poblaciones¹⁰⁰. Los TG se modifican con la comida, lo que resulta en un aumento plasmático promedio de $\sim 0,3$ mmol/l (27 mg/dl)^{100,101}. En la mayoría de las personas este aumento no tiene significado clínico. De hecho, en muchas guías se recomienda tomar las muestras fuera del ayuno^{100,102,103}.

En el cribado general del riesgo, las muestras tomadas fuera del ayuno tienen al menos el mismo valor pronóstico que las muestras tomadas en ayunas¹⁰⁴. Las ventajas prácticas de tomar las muestras fuera del ayuno, incluida la mejor aceptación del paciente, superan los inconvenientes derivados de posibles imprecisiones, aunque la determinación de algunos analitos, como la glucosa en ayunas, puede verse comprometida. Además, aunque las muestras tomadas fuera del ayuno pueden usarse en la mayoría de casos, el cLDL calculado se debe interpretar con precaución en los pacientes con síndrome metabólico (SMet), DM o hipertrigliceridemia (HTG).

5.5. Recomendaciones sobre el análisis de lípidos y lipoproteínas para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

El CT plasmático es necesario para calcular el riesgo mediante el sistema SCORE; la inclusión del cHDL puede mejorar el cálculo

de riesgo con la calculadora SCORE *online*. Por lo tanto, se recomienda medir el CT y el cHDL para calcular el riesgo CV de una persona mediante el sistema SCORE u otro sistema de cálculo de riesgo (la mayoría de ellos incluyen determinaciones de CT y cHDL).

El cLDL plasmático permite calcular el riesgo de ECVAS modificable por tratamientos hipolipemiantes; también ayuda a identificar a sujetos con concentraciones muy elevadas de cLDL, que indican un riesgo CV de por vida elevado como consecuencia de la exposición acumulada a lipoproteínas aterogénicas, como en la HF. El cLDL se puede determinar por métodos directos o estimados.

La determinación de TG plasmáticos permite identificar sujetos con un riesgo CV modificable más alto del que se infiere por el cLDL, debido a la presencia de una concentración aumentada de apoB aterogénica con lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes; también ayuda a identificar a personas en las que el cLDL estimado o medido directamente puede subestimar el riesgo de ECVAS al subestimar la concentración de partículas de LDL circulantes o el contenido de colesterol transportado por ellas (p. ej., sujetos con una concentración muy baja de LDL). Esta circunstancia es particularmente relevante en los pacientes con DM o SMet.

Por lo general, existe una correlación muy estrecha entre las concentraciones de cLDL, colesterol no HDL y apoB. En la mayoría de los casos, estos parámetros aportan una información muy parecida sobre el riesgo de ECVAS^{45,105–108}. No obstante, existen circunstancias (personas con TG elevados, DM, obesidad o concentración muy baja de cLDL) en las que la concentración de cLDL estimada o determinada puede subestimar la concentración de cLDL y, lo que es más importante, la concentración total de apoB y, por lo tanto, el riesgo de ECVAS. Se produce una discordancia entre las concentraciones de cLDL y apoB en el 20% de los pacientes aproximadamente^{85,109}.

Teniendo en cuenta las posibles inexactitudes derivadas de la determinación de cLDL en los pacientes con DM, HTG y aquellos con una concentración muy baja de cLDL, se recomienda la determinación de apoB y colesterol no HDL como parte del análisis lipídico sistemático en la evaluación del riesgo CV de los pacientes con TG elevados. La apoB permite una estimación precisa de la concentración total de partículas aterogénicas en todas las circunstancias, por lo que es la determinación preferida para refinar el cálculo del riesgo de ECVAS modificable por tratamientos hipolipemiantes.

La Lp(a) tiene una estructura similar al plasminógeno y se une al receptor de plasminógeno, aumentando la trombosis (es un factor protrombótico). Se debería determinar al menos una vez en la vida de una persona adulta, para identificar a los sujetos con una concentración heredada de Lp(a) extremadamente alta (≥ 180 mg/dl [≥ 430 nmol/l]) cuyo riesgo vitalicio de ECVAS es equivalente al riesgo de la HFHe. Además, esta estrategia permitiría identificar a los individuos con elevaciones de Lp(a) menos extremas que tienen un riesgo de ECVAS aumentado y no se identifican por el sistema SCORE u otros parámetros lipídicos o lipoproteínicos. La determinación de Lp(a) permite reclasificar el riesgo de forma clínicamente significativa en ciertas circunstancias, y se debe considerar en los pacientes con un riesgo de ECVAS a 10 años próximo al umbral entre moderado y alto^{110–112}.

Las recomendaciones sobre la determinación de lípidos y lipoproteínas para el cálculo del riesgo de ECVAS se resumen más adelante.

Recomendaciones sobre el análisis de lípidos para la evaluación del riesgo cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe usar el CT para el cálculo del riesgo CV total mediante el sistema SCORE	I	C
Se recomienda el análisis de cHDL para refinar el cálculo de riesgo mediante el sistema SCORE	I	C
Se recomienda usar el cLDL como análisis lipídico principal en el cribado, la estimación del riesgo, el diagnóstico y el tratamiento	I	C
Se debe usar los TG como parte del análisis sistemático de lípidos	I	C
Se recomienda el análisis de colesterol HDL para la evaluación del riesgo CV, especialmente en personas con TG elevados, DM, obesidad o concentración muy baja de cLDL	I	C
Se recomienda el análisis de apoB para la evaluación del riesgo, sobre todo en personas con TG elevados, DM, obesidad, síndrome metabólico o cLDL muy bajo. Si está disponible, puede usarse como alternativa al cLDL como análisis lipídico principal para el cribado, el diagnóstico y el tratamiento, y puede ser preferible al colesterol no HDL en personas con TG elevados, DM, obesidad o cLDL muy bajo	I	C
Se debe considerar la cuantificación de Lp(a) al menos una vez en la vida de una persona adulta para identificar a los individuos con una concentración de Lp(a) heredada > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) que pueden tener un riesgo vitalicio de ECVAS equivalente al riesgo de la HF heterocigótica	IIa	C
Se debe considerar la Lp(a) en pacientes seleccionados con historia familiar de ECV prematura y para la reclasificación de personas que están en el límite entre el riesgo moderado y el alto	IIa	C

©ESC 2019

apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Lp(a): lipoproteína (a); SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; TG: triglicéridos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

En las guías previas de la EAS/ESC 2011 para el tratamiento de las dislipemias^{1,113} y en otras guías importantes sobre el

tratamiento del colesterol plasmático para reducir el riesgo CV aterosclerótico en los adultos^{40,114}, se hace especial hincapié en la importancia de disminuir la concentración de cLDL para la prevención de la ECV. El Grupo de Trabajo europeo ha considerado

Tabla 7

Dianas terapéuticas y objetivos que alcanzar en la prevención de la enfermedad cardiovascular

Tabaco	No exponerse al tabaco en ninguna de sus formas
Nutrición	Dieta saludable con bajo contenido en grasas saturadas y rica en productos integrales, verduras, fruta y pescado
Actividad física	3,5-7 h a la semana de actividad física moderadamente intensa o 30-60 min la mayoría de los días
Peso corporal	ICM 20-25, perímetro de la cintura < 94 cm (varones) o < 80 cm (mujeres)
Presión arterial	< 140/90 mmHg ^a
cLDL	<i>Riesgo muy alto en prevención primaria o secundaria:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Régimen terapéutico para alcanzar una reducción $\geq 50\%$ del valor basal^b y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) • Sin tratamiento actual de estatinas: probablemente se requiera un tratamiento hipolipemiante de alta intensidad • Con tratamiento actual hipolipemiante: se requiere un aumento de la intensidad del tratamiento <i>Riesgo alto:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Régimen terapéutico para alcanzar una reducción $\geq 50\%$ del valor basal^b y un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) <i>Riesgo moderado:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Objetivo < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) <i>Riesgo bajo:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Objetivo < 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl)
Colesterol no HDL	Los objetivos son < 2,2, 2,6 y 3,4 mmol/l (< 85, 100 y 130 mg/dl) para personas con riesgo muy alto, alto y moderado respectivamente
ApoB	Los objetivos secundarios son < 65, 80 y 100 mg/dl para personas con riesgo muy alto, alto y moderado respectivamente
Triglicéridos	No hay un objetivo, pero que sea < 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl) indica menor riesgo; los valores más altos indican que se debe buscar otros factores de riesgo
Diabetes	HbA _{1c} : < 7% (< 53 mmol/mol)

©ESC 2019

apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: glucohemoglobina; ICM: índice de masa corporal.

^a Se recomiendan objetivos terapéuticos más bajos en la mayoría de los pacientes hipertensos tratados, siempre que el tratamiento se tolere bien¹¹⁸.

^b El término «cLDL basal» se refiere a la concentración de una persona que no toma medicación hipolipemiante alguna o al correspondiente valor basal extrapolado en caso de tomar medicación.

que limitar el conocimiento actual sobre prevención CV exclusivamente a los resultados procedentes de ECA reduce el potencial de aprovechamiento del conocimiento disponible para la prevención de la ECVAS. Solo a partir de la concordancia en las conclusiones procedentes de múltiples enfoques (ciencia básica, observaciones genéticas, epidemiología, ECA, etc.) es posible mejorar nuestra comprensión de las causas de la ECVAS y contribuir a su prevención. Este Grupo de Trabajo es consciente de las limitaciones de algunas fuentes de evidencia y admite que los ECA no han evaluado sistemáticamente los diferentes objetivos de cLDL, pero considera que es adecuado tener en cuenta la totalidad de la evidencia disponible. Se ha prestado especial atención a los resultados procedentes de metanálisis, que han confirmado una reducción de la ECVAS dependiente de la dosis a partir de la disminución de cLDL: a mayor reducción de cLDL, mayor reducción del riesgo CV^{35,36,50,115}. Los beneficios derivados de la reducción de cLDL no son específicos del tratamiento con estatinas³³. No se ha definido ningún valor de cLDL a partir del cual desaparezca el beneficio o aparezcan efectos perjudiciales.

Hay una importante variabilidad individual en la respuesta del cLDL a la dieta y los tratamientos farmacológicos³¹, lo que ha justificado un tipo de enfoque adaptado a cada paciente. La reducción del riesgo CV total debe hacerse de manera individualizada y, para lograrlo, es preciso definir los objetivos. El uso de objetivos también ayuda a mejorar la comunicación entre el paciente y el médico. Hay consenso de opinión en que el enfoque basado en objetivos también mejora la adherencia al tratamiento, aunque no se ha puesto a prueba este concepto. Por todos estos motivos, el Grupo de Trabajo europeo mantiene el enfoque basado en objetivos para el control de los lípidos y los objetivos terapéuticos están definidos y adaptados al nivel de riesgo CV total. También hay evidencia que indica que la reducción del cLDL por debajo de los objetivos establecidos en las guías previas de la EAS/ESC se asocia con menor tasa de episodios de ECVAS^{34,116,117}. Por lo tanto, es adecuado reducir la concentración de cLDL todo lo posible, al menos en pacientes con un riesgo CV muy alto; se propone una reducción de al menos el 50% para la LDL, junto con el objetivo individualizado.

Los objetivos lipídicos forman parte de una estrategia exhaustiva de reducción del riesgo CV, que se resume en la [tabla 7](#). El fundamento de los objetivos no lipídicos se expone en la guía conjunta sobre prevención de la ESC 2016¹⁰.

El enfoque orientado al control de los lípidos se dirige fundamentalmente a reducir el cLDL hasta los valores alcanzados en los grandes estudios clínicos recientes sobre inhibidores de la PCSK9. En pacientes con un riesgo CV total muy elevado, tanto en el contexto de la prevención secundaria o, más raramente, de la prevención primaria, se recomienda un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) y una reducción de al menos un 50% del valor basal. Para las personas con ECVAS que experimentan un segundo evento CV en 2 años (no necesariamente del mismo tipo que el primero) a pesar de recibir un tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, se puede considerar un objetivo de cLDL < 1,0 (< 40 mg/dl)^{119,120}. Para las personas con un riesgo CV total alto, el objetivo es una concentración de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl). También se debería alcanzar una reducción de al menos un 50% del valor basal. Para las personas con riesgo CV total moderado, el objetivo de cLDL es < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl). Para las personas con riesgo bajo, se puede considerar un objetivo < 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl) (véase las recomendaciones sobre objetivos del tratamiento para cLDL más adelante y la [tabla 2](#) del material adicional).

Recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad que se debe alcanzar

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En prevención secundaria, para pacientes con riesgo CV muy alto ^c se recomienda una reducción \geq 50% del valor basal ^d y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) ^{33–35,119,120}	I	A
En prevención primaria, para sujetos con riesgo muy alto pero sin HF ^c , se recomienda una reducción \geq 50% del valor basal ^d y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) ^{34–36}	I	C
En prevención primaria, para sujetos con HF y riesgo muy alto, se debe considerar una reducción \geq 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)	Ila	C
Para pacientes con ECVAS que tienen un segundo evento vascular en los 2 años siguientes (no necesariamente del mismo tipo que el primero) mientras toman estatinas a la dosis máxima tolerada, se puede considerar un objetivo de cLDL < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) ^{119,120}	Iib	B
Para pacientes con riesgo alto ^c , se recomienda una reducción \geq 50% del valor basal ^d y un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) ^{34,35}	I	A
Para sujetos con riesgo moderado ^c , se debe considerar un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) ³⁴	Ila	A
Para personas con riesgo bajo ^c , se puede considerar un objetivo de cLDL < 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl) ³⁶	Iib	A

©ESC 2019

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPara las definiciones, véase la [tabla 4](#).

^dEl término «cLDL basal» se refiere a la concentración de una persona que no toma medicación hipolipemiente alguna. En personas que toman fármaco(s) hipolipemiente(s), se debe extrapolar la concentración de cLDL basal (no tratada) a partir de la media de la eficacia hipolipemiente del/los fármaco(s).

Los objetivos secundarios se han definido también por su interferencia con el colesterol no HDL y la apoB; se les atribuye una puntuación moderada, ya que no se han estudiado ampliamente en ECA. El objetivo específico de colesterol no cHDL debe ser 0,8 mmol/l (30 mg/dl) más alto que el correspondiente al cLDL; se debe considerar el ajuste del tratamiento hipolipemiente según estas variables secundarias después de haber alcanzado el objetivo de cLDL para el paciente con riesgo CV muy alto, aunque todavía no se conocen las ventajas de este enfoque en cuanto a los resultados clínicos. Cuando se usen objetivos secundarios, estas son las recomendaciones:

- Colesterol no cHDL < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl), < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) y < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl) para personas de riesgo CV total muy alto, alto y moderado respectivamente^{121–123}.
- apoB < 65 mg/dl, < 80 mg/dl y < 100 mg/dl para personas de riesgo CV total muy alto, alto y moderado respectivamente^{121,123,124}.

Hasta la fecha no se han establecido en estudios clínicos los objetivos específicos de cHDL y TG, pero el cHDL elevado predice una regresión de la aterosclerosis, mientras que el cHDL bajo se asocia con un exceso de eventos CV y mortalidad en pacientes con EC, incluso cuando el cLDL es bajo. Los médicos deben guiarse por su juicio clínico cuando consideren intensificar el tratamiento de pacientes con riesgo CV total alto o muy alto.

7. MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA QUE MEJORAN EL PERFIL DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS

El papel de la nutrición en la prevención de la ECV se ha revisado ampliamente^{125–129}. Hay evidencia sólida que demuestra que los factores dietéticos pueden modular la aterogénesis directamente o a través de un efecto en los factores de riesgo clásicos, como los lípidos plasmáticos, la presión arterial y la concentración de glucosa.

Las evidencias indirectas procedentes de estudios aleatorizados que han usado estrategias metabólicas respaldan la asociación causal entre la dieta y el riesgo de ECVAS y demuestran que la ingesta de grasa saturada aumenta la concentración de cLDL. A su vez, los resultados de los estudios de cohortes, estudios genéticos y epidemiológicos y estudios clínicos aleatorizados indican que el aumento de la concentración de cLDL produce ECVAS.

La falta de concordancia entre los estudios se debe no solo a problemas metodológicos (fundamentalmente tamaños muestrales inadecuados o duración insuficiente de los estudios clínicos incluidos), sino también a la dificultad de evaluar el impacto de un único factor dietético independientemente de cualquier otro cambio en la dieta¹³⁰. De hecho, como los alimentos contienen una mezcla de nutrientes y otros componentes, no es adecuado atribuir los efectos en la salud a uno solo de sus componentes. Además, si la ingesta energética se debe mantener constante, ingerir menos de un macronutriente implica necesariamente ingerir más de otros. La calidad de la sustitución (p. ej., grasa insaturada frente a cereales muy refinados) puede tener influencia en el efecto observado y modificar de manera significativa el impacto en la salud del nutriente que se ha reemplazado. Estas limitaciones indican que hay que interpretar los resultados de los ECA y los metanálisis con precaución en cuanto al impacto que un único cambio de la dieta tiene en la ECVAS¹³⁰.

Para evitar estos problemas, la investigación reciente sobre nutrición se ha centrado en la relación que existe entre la ECVAS, por una parte, y los alimentos y patrones dietéticos, por otra (en vez de estudiar el papel que puede tener un único componente de la dieta). Los estudios epidemiológicos ha aportado evidencia sólida que indica que un alto consumo de frutas, verduras, nueces, legumbres, pescado, aceites de origen vegetal, yogur y cereales integrales, junto con un consumo bajo de carne roja procesada, alimentos ricos en azúcares refinados y sal, se asocia con una incidencia baja de eventos CV¹³¹. Además, la sustitución de las grasas de origen animal, incluidas las de productos lácteos, por grasas vegetales y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) puede disminuir el riesgo de ECV¹³².

Los patrones dietéticos que se han evaluado más extensamente son la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), sobre todo en cuanto al control de la presión arterial (PA), y la dieta mediterránea; ambas se han demostrado eficaces para reducir los factores de riesgo CV y, posiblemente, contribuir a la prevención de la ECV¹³³. La principal diferencia entre ambas dietas es que en la mediterránea se hace especial hincapié en el aceite de oliva virgen extra. Se ha demostrado en ECA que la dieta mediterránea reduce eficazmente las ECV y otras enfermedades no transmisibles^{134,135} y es eficaz en prevención tanto primaria como secundaria¹³⁶. En particular, el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) ha demostrado que la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces reduce significativamente (en casi un 30%) la tasa de MACE comparada con la dieta baja en grasas¹³⁷.

En resumen, a pesar de que la evidencia obtenida en el estudio PREDIMED y otros estudios de intervención con variables CV da fuerte respaldo a las intervenciones en el estilo de vida para la prevención de la ECV, las recomendaciones dietéticas no pueden basarse únicamente en los resultados de los ECA, y deben tener en

cuenta también los resultados de los estudios observacionales de cohortes y los ECA de corta duración que evalúan factores de riesgo intermedio (p. ej., lípidos plasmáticos) como resultados principales.

En la **tabla 8** se enumera la influencia en las lipoproteínas que tienen los cambios en el estilo de vida y los alimentos funcionales; la magnitud de los efectos y los niveles de evidencia se refieren al impacto de las modificaciones dietéticas en una clase lipoproteínica específica, y no en las variables de la ECV. En la presente guía se considera que la información sobre los beneficios para mejorar el perfil lipoproteínico plasmático mediante intervenciones dietéticas es clínicamente relevante, incluso en ausencia de una demostración clara sobre sus beneficios CV.

7.1. Influencia del estilo de vida en las concentraciones de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Los ácidos grasos saturados son el factor dietético con mayor impacto en la concentración de cLDL (0,02–0,04 mmol/l o 0,8–1,6 mg/dl por cada 1% de energía adicional derivada de grasas saturadas)¹⁶⁴. Cuantitativamente, los ácidos grasos trans de la dieta tienen el mismo efecto en el cLDL que los ácidos grasos saturados; sin embargo, los ácidos grasos saturados aumentan la concentración de cHDL, mientras que las grasas trans la disminuyen¹³⁷. Los ácidos grasos insaturados de tipo trans se encuentran presentes en pequeñas cantidades (normalmente < 5% de la grasa total) en los productos lácteos y en carnes de rumiantes. Los «ácidos grasos parcialmente hidrogenados» de origen industrial representan la principal fuente de ácidos grasos trans de la dieta; el consumo medio de ácidos grasos trans varía del 0,2 al 6,5% de la ingesta energética total en las diferentes poblaciones¹⁶⁵. Se ha demostrado que la sustitución de los alimentos ricos en ácidos grasos saturados, como la mantequilla o la manteca, por aceites ricos en grasas insaturadas de cártamo, girasol, colza, linaza, maíz, aceitunas o soja reduce las concentraciones de cLDL (–0,42 a –0,20 mmol/l)¹⁶⁶. Los efectos de los hidratos de carbono en el cLDL se describen en el apartado 7.4.3.

La pérdida de peso corporal también influye en las concentraciones de CT y cLDL, pero su efecto es moderado; en personas obesas, se observa una disminución del cLDL de aproximadamente 0,2 mmol/l (8 mg/dl) por cada 10 kg de pérdida de peso^{147,167}; la disminución de cLDL es incluso mayor cuando se debe a la práctica regular de ejercicio físico^{151,168}. Es probable que los beneficios de la pérdida de peso y el ejercicio físico modifiquen otros factores de riesgo CV, especialmente la hipertensión y la DM.

En la **tabla 9** se resumen las recomendaciones sobre el estilo de vida para disminuir el CT y el cLDL. Debido a la diversidad cultural de las distintas regiones europeas, estas intervenciones deben traducirse en comportamientos prácticos, teniendo en cuenta los hábitos locales y los factores socioeconómicos.

7.2. Influencia del estilo de vida en la concentración de triglicéridos

La pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la concentración de TG. La práctica regular de ejercicio físico reduce la concentración plasmática de TG de manera adicional al efecto que tiene la pérdida de peso^{151,168,169}. El consumo de alcohol tiene un importante efecto negativo en la concentración de TG, sobre todo en personas con HTG^{153,170}. Los efectos perjudiciales en los TG de la dieta rica en hidratos de carbono ocurren especialmente cuando se consumen alimentos ricos en hidratos de carbono refinados, mientras que el efecto es mucho menor si la dieta se basa en alimentos ricos en fibra, con un índice glucémico bajo. Esto se aplica sobre todo a pacientes diabéticos o con SMet^{171,172}.

Tabla 8
Impacto de cambios en el estilo de vida concretos en la concentración de lípidos

	Magnitud del efecto	Nivel de evidencia	Referencias
<i>Intervenciones en el estilo de vida para reducir las cifras de CT y cLDL</i>			
Evitar las grasas trans de la dieta	++	A	129,138
Reducir las grasas saturadas de la dieta	++	A	129,139
Aumentar la fibra de la dieta	++	A	140,141
Usar alimentos funcionales enriquecidos con fitosteroles	++	A	142,143
Usar suplementos de levadura roja de arroz	++	A	144-146
Reducir el exceso de peso corporal	++	A	147,148
Reducir el colesterol de la dieta	+	B	149,150
Aumentar la actividad física habitual	+	B	151
<i>Intervenciones en el estilo de vida para reducir la concentración de lipoproteínas ricas en TG</i>			
Reducir el exceso de peso corporal	+	A	147,148
Disminuir el consumo de alcohol	+++	A	152,153
Aumentar la actividad física habitual	++	A	151,154
Reducir el consumo total de hidratos de carbono	++	A	147,155
Usar suplementos de ácidos grasos poliinsaturados n-3	++	A	156,157
Reducir el consumo de monosacáridos y disacáridos	++	B	158,159
Sustituir la grasa saturada por grasa monoinsaturada o poliinsaturada	+	B	129,137
<i>Intervenciones en el estilo de vida para aumentar la concentración de cHDL</i>			
Evitar las grasas trans de la dieta	++	A	129,160
Aumentar la actividad física habitual	+++	A	151,161
Reducir el exceso de peso corporal	++	A	147,148
Reducir el consumo de hidratos de carbono y sustituirlos por grasa insaturada	++	A	147,162
Las personas que consumen alcohol pueden mantener un consumo moderado de alcohol	++	B	153
Dejar de fumar	+	B	163

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

La magnitud del efecto (+++: > 10%; ++: 5-10%; +: < 5%) y el nivel de evidencia se refieren al impacto de cada modificación dietética en la concentración plasmática de una clase de lipoproteínas específica.

Tabla 9
Recomendaciones dietéticas para disminuir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y mejorar el perfil lipoproteínico general.

	Preferible	Con moderación	Ocasionalmente y en pequeña cantidad
Cereales	Cereales integrales	Pan refinado, arroz y pasta, galletas, copos de maíz	Pasteles, bollos tartas, cruasanes
Verduras	Verduras crudas y cocidas	Patatas	Verduras preparadas con mantequilla o crema
Legumbres	Lentejas, judías, habas, guisantes, garbanzos, soja		
Fruta	Fruta fresca y congelada	Fruta desecada, gelatina, mermelada, fruta enlatada, sorbetes, polos, zumo de fruta	
Dulces y edulcorantes	Edulcorantes no calóricos	Sacarosa, mile, chocolate, caramelos	Bizcochos, helados, fructosa, refrescos
Carne y pescado	Pescado magro y azul, pollo sin piel	Cortes magros de carne de buey, cordero, cerdo o ternera, marisco, crustáceos	Salchichas, salami, panceta, costillas, perritos calientes, vísceras
Productos lácteos y huevos	Leche desnatada y yogur	Leche semidesnatada, queso semidesnatado y otros productos lácteos, huevos	Queso, nata, leche entera y yogur
Grasa para cocinar y aderezos	Vinagre, mostaza, aderezos sin grasa	Aceite de oliva, aceites vegetales no tropicales, margarina suave, aliño de ensalada, mayonesa, ketchup	Margarina fuerte y con grasa trans (es mejor evitarlas), aceites de palma y coco, mantequilla, manteca de cerdo, grasa de panceta
Nueces/semillas		Todas, sin salar (excepto el coco)	Coco
Procedimientos de cocción	A la parrilla, hervido, al vapor	Salteado, asado	Frito

El consumo habitual de cantidades significativas (> 10% de la energía) de fructosa contribuye a la elevación de los TG, sobre todo en personas con HTG. Estos efectos dependen de la dosis; con un consumo regular de fructosa entre el 15 y el 20% del consumo energético total, los TG plasmáticos pueden aumentar hasta un 30-40%. La sacarosa, un disacárido compuesto por glucosa y fructosa, es una fuente importante de fructosa en la dieta^{159,173,174}.

7.3. Influencia del estilo de vida en la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

La pérdida de peso tiene un efecto beneficioso en la concentración de cHDL; una vez que se ha estabilizado el peso, se produce un aumento de cHDL de 0,01 mmol/l (0,4 mg/dl) por cada 1 kg de peso que se pierde. El ejercicio aeróbico correspondiente a caminar energícamente unos 25-30 km/semana (o cualquier actividad equivalente), puede aumentar la concentración de cHDL en 0,08-0,15 mmol/l (3,1-6 mg/dl)¹⁶⁹. El abandono del tabaco también contribuye al aumento del cHDL, siempre que se evite la ganancia de peso que suele producirse inmediatamente después de dejar de fumar¹⁶³.

7.4. Recomendaciones sobre el estilo de vida para mejorar el perfil de los lípidos plasmáticos

El cLDL es la diana lipoproteínica más importante para reducir el riesgo CV y, por lo tanto, merece una atención especial a la hora de valorar las medidas que hay que tomar en el estilo de vida para la prevención de la ECV. No obstante, las recomendaciones dietéticas dirigidas a la población general y, en particular, a las personas con riesgo CV aumentado no deben encaminarse únicamente a disminuir el cLDL, sino también a mejorar el perfil plasmático de los TG y el cHDL (tabla 9). Este apartado se centra en aspectos dietéticos y otros factores relacionados con el estilo de vida que pueden ayudar a mejorar el perfil lipoproteínico general.

7.4.1. Peso corporal y actividad física

Debido a que el sobrepeso y la obesidad corporal o abdominal contribuyen al desarrollo de las dislipemias, se debe reducir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético de las personas con sobrepeso o adiposidad abdominal.

La pérdida de peso, incluso cuando es moderada (un 5-10% del peso corporal inicial), mejora las anomalías lipídicas y tiene efectos favorables en otros factores de riesgo CV que los dislipémicos suelen tener¹⁴⁸. Cuando se produce una pérdida de peso, se produce un efecto beneficioso en las variables indirectas y metabólicas; los beneficios de la pérdida de peso en la mortalidad y el riesgo CV no están tan claros¹⁷⁵.

La pérdida de peso puede lograrse disminuyendo el consumo de alimentos energéticos hasta producir un déficit calórico de 300-500 kcal/día. Para aumentar su eficacia, se debe combinar la dieta con el ejercicio; de este modo se obtiene un mayor rendimiento físico y una mejora en la calidad de vida, y se mitiga el impacto de la dieta en la pérdida de masa muscular y ósea, sobre todo de personas mayores¹⁷⁶. Es adecuado recomendar a los pacientes con dislipemia que realicen regularmente ejercicio físico de intensidad moderada durante más de 30 min/día, incluso cuando no tengan sobrepeso¹⁶⁸.

7.4.2. Contenido de grasa de la dieta

Una de las medidas dietéticas más importantes para la prevención de la ECV es minimizar la ingesta de grasas trans. Los ácidos grasos trans producidos durante la hidrogenación

parcial de aceites vegetales suponen el 80% del consumo total. Gracias a los esfuerzos llevados a cabo en distintos países del mundo, el consumo de grasas trans ha disminuido notablemente en los últimos 10-15 años.

Al igual que con las grasas saturadas, su consumo debe ser < 10% del aporte calórico total y debe reducirse aún más (< 7% de la energía) cuando haya hipercolesterolemia. Para la mayoría de las personas, es aceptable una amplia gama de ingestas grasas, dependiendo de las preferencias y las características individuales. Sin embargo, una ingesta de grasa > 35-40% del total de calorías se asocia generalmente a un aumento del consumo de grasas saturadas y calorías. Por el contrario, una ingesta baja en grasas y aceites aumenta el riesgo de que se produzca un aporte insuficiente de vitamina E y ácidos grasos esenciales que puede contribuir a cambios desfavorables en el cHDL¹⁶⁴.

Es recomendable que el consumo de grasa proceda fundamentalmente de MUFA y PUFA n-6 y n-3. No hay datos suficientes que permitan proponer recomendaciones sobre el cociente óptimo de ácidos grasos n-3:n-6^{177,178}. Debe reducirse el consumo de colesterol (< 300 mg/día), especialmente por personas con colesterol plasmático alto.

7.4.3. Contenido de hidratos de carbono y fibra de la dieta

Los hidratos de carbono de la dieta tienen un efecto «neutro» en la concentración de cLDL, pero el consumo excesivo puede tener efectos perjudiciales en las concentraciones plasmáticas de TG y cHDL¹⁶⁴. La fibra dietética (sobre todo la soluble) presente en legumbres, frutas, verduras y cereales integrales (avena y cebada) tiene un efecto hipocolesterolemiante y es un buen sustituto de la grasa saturada para maximizar el beneficio de la dieta en el cLDL y disminuir los efectos perjudiciales de la dieta rica en carbohidratos y lipoproteínas^{140,179}.

La ingesta de hidratos de carbono debe ser de un 45-55% de la energía total, ya que porcentajes más altos o más bajos se han asociado con aumento de la mortalidad^{180,181}. Una dieta con pocas grasas que aporte 25-40 g de fibra (como mínimo 7-13 g de fibra soluble) se tolera bien, es eficaz y está recomendada para el control de los lípidos plasmáticos. No existe ninguna justificación para recomendar una dieta baja en hidratos de carbono¹⁸².

La ingesta de azúcares no debe exceder el 10% del aporte calórico total (además de la cantidad presente en alimentos naturales como la fruta y los productos lácteos); para las personas que necesiten adelgazar o con TG altos, SMet o DM, las recomendaciones sobre el consumo de azúcares deben ser más restrictivas. Se recomienda que la población general modere el consumo de refrescos azucarados y las personas con HTG o adiposidad visceral deben reducirlo drásticamente^{158,159,174}. Según el estudio epidemiológico PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*), que ha incluido a 135.335 sujetos de 18 países que han respondido cuestionarios sobre la frecuencia de las comidas, el consumo total de grasa y los tipos de grasas no se asociaron con ECV, IM o mortalidad por ECV; en cambio, la ingesta de grasas saturadas se asoció inversamente con los accidentes cerebrovasculares¹⁸¹. No obstante, un metanálisis de estudios epidemiológicos que ha incluido los resultados del estudio PURE ha demostrado que la ingesta de hidratos de carbono y la mortalidad tiene una relación en forma de U: las dietas con una tasa de mortalidad más elevada eran las que tenían una ingesta de carbohidratos más alta (> 70% del consumo energético total) o más baja (< 40% del consumo energético total), y el riesgo mínimo se observaba para ingestas de hidratos de carbono entre el 45 y el 55% del consumo energético total¹⁸⁰.

7.4.4. Alcohol

El consumo moderado de alcohol (hasta 10 g/día —1 unidad— para varones y mujeres) es aceptable para personas que consumen

bebidas alcohólicas siempre que las concentraciones de TG no sean altas^{183,184}.

7.4.5. Tabaco

Dejar de fumar tiene claros beneficios en el riesgo CV total y especialmente el cHDL¹⁶³.

7.5. Suplementos dietéticos y alimentos funcionales para el tratamiento de las dislipemias

La evaluación nutricional de los alimentos funcionales debe incluir, por una parte, la búsqueda de evidencia clínica que demuestre los posibles efectos beneficiosos relevantes para la salud o capaces de reducir el riesgo de enfermedad y, por otra, la demostración de su buena tolerabilidad. En conjunto, la evidencia disponible sobre los alimentos funcionales es incompleta; el principal problema es la ausencia de estudios clínicos de intervención basados en la dieta que tengan una duración suficiente para que sean relevantes en la historia natural de la dislipemia y la ECV.

7.5.1. Fitosteroles

Los fitosteroles más importantes son el sitosterol, el campesterol y el estigmasterol, que están presentes de manera natural en los aceites vegetales y, en menor cantidad, en verduras, fruta fresca, frutos secos, cereales y legumbres. La ingesta media de esteroides vegetales es de 250 mg/día en los países del norte de Europa y ~500 mg/día en los países mediterráneos. Los fitosteroles compiten con el colesterol en la absorción intestinal y, de esta forma, modifican el CT.

El consumo diario de 2 g de fitosteroles puede reducir las cifras de CT y cLDL en un 7-10% en humanos (con cierto grado de heterogeneidad interindividual), pero su efecto es mínimo o insignificante en el cHDL y los TG¹⁴³. No obstante, no hay estudios clínicos que hayan investigado su efecto en la ECV. Por sus propiedades reductoras del cLDL y la ausencia de efectos adversos, se puede considerar el uso de alimentos funcionales con vegetales que contengan esteroides/estanoles (al menos 2 g/día en la comida principal): *a*) para personas con altas concentraciones de colesterol y riesgo CV total intermedio o bajo que no sean candidatas a recibir farmacoterapia; *b*) como coadyuvante al tratamiento farmacológico de pacientes en riesgo alto y muy alto que no alcancen los objetivos de cLDL con el tratamiento con estatinas o que no las toleren, y *c*) para adultos y niños (> 6 años) con HF, de acuerdo con las recomendaciones actuales¹⁴².

7.5.2. Monacolina y levadura roja de arroz

La levadura roja de arroz (LRA) es una fuente de pigmento fermentado que se ha utilizado en China como colorante alimentario y potenciador del sabor durante siglos. Los efectos hipocolesterolemiantes de la LRA se deben a un mecanismo similar al de las estatinas (inhibición de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa [HMG-CoA] de las monacolinas. Los preparados de arroz con levadura roja comercializados contienen distintas concentraciones de monacolinas y reducen el CT y el cLDL en grado variable, aunque el consumidor no puede hacer esta distinción^{144,185}. Además, la seguridad a largo plazo del consumo de estos productos no está suficientemente documentada, ya que pueden contener productos contaminantes. Se han descrito unos efectos secundarios parecidos a los observados con las estatinas en algunas personas que consumen estos alimentos bioactivos.

En un ECA realizado en China sobre pacientes con ECVAS, se observó que el uso de un extracto de arroz con levadura roja parcialmente purificado redujo la tasa de episodios recurrentes en un 45%¹⁴⁶. Se ha observado un efecto hipocolesterolemiantes clínicamente relevante (hasta un 20% de reducción) con preparados de LRA que aporten una dosis diaria de 2,5-10 mg de monacolina K¹⁴⁵. Se puede considerar el uso de alimentos que contengan LRA purificada para personas con una concentración de colesterol alta que no sean candidatas al tratamiento con estatinas por su perfil de riesgo CV total. Es necesario regular el uso de los suplementos de LRA y su etiquetado debe contener información sobre la composición, la cantidad de componentes bioactivos y su grado de pureza¹⁸⁵.

7.5.3. Fibra

La evidencia disponible concuerda en demostrar que la fibra soluble en agua (contenida en el salvado de avena y el betaglucano de la cebada) reduce las cifras de CT y cLDL. Los alimentos enriquecidos con estas fibras se toleran bien, son eficaces y están recomendados para la reducción del cLDL¹⁸⁶. No obstante, la dosis necesaria para lograr una reducción de cLDL clínicamente relevante puede variar entre 3 y 10 g al día, según el tipo de fibra¹⁸⁷.

7.5.4. Proteína de soja

La proteína de soja induce un efecto reductor del cLDL que se atribuye a su contenido en isoflavona y fitoestrógenos, y que es progresivamente menor a medida que aumenta el procesamiento de la soja. Su efecto es discreto cuando se usa para sustituir proteínas de origen animal. Sin embargo, este efecto no se ha podido confirmar teniendo en cuenta los cambios que se producen en otros componentes nutricionales^{187,188}.

7.5.5. Policosanol y berberina

El policosanol es una mezcla natural de alcoholes alifáticos de cadena larga que se extrae fundamentalmente de la cera de la caña de azúcar¹⁸⁹. Varios estudios han demostrado que el policosanol de la caña de azúcar, el arroz o el germen de trigo no tienen un efecto significativo en las concentraciones de cLDL, cHDL, TG, apoB, Lp(a), homocisteína, proteína C reactiva de alta sensibilidad y fibrinógeno ni en los factores de la coagulación¹⁹⁰.

En cuanto a la berberina, un metanálisis reciente ha evaluado en humanos sus efectos en los lípidos plasmáticos¹⁹¹. La comparación entre berberina más intervención en el estilo de vida y placebo ha indicado que en el grupo de berberina las concentraciones plasmáticas de LDL y TG se redujeron de modo más eficaz que en el grupo control. No obstante, debido a que no hay ECA de buena calidad, es necesario validar la eficacia de la berberina en el tratamiento de la dislipemia. Además, existe controversia sobre la biodisponibilidad de los diferentes preparados de berberina¹⁸⁷.

7.5.6. Ácidos grasos insaturados n-3

Los estudios observacionales indican que el consumo de pescado (al menos 2 veces por semana) y las verduras ricas en ácidos grasos n-3 de cadena larga (el ácido alfa-linolénico está presente en las nueces, algunas verduras y algunos aceites de semillas) se asocia con una disminución del riesgo de muerte CV y accidente cerebrovascular (ACV), aunque no tiene efectos importantes en el metabolismo lipoproteínico^{178,192}. Las dosis farmacológicas de ácidos grasos n-3 (2-3 g/día) reducen la concentración de TG hasta un 30% y la respuesta lipémica posprandial, pero dosis más altas pueden aumentar el cLDL. El ácido alfa-linolénico tiene un

efecto menor en los TG^{156,193}. Recientemente se ha descrito una reducción significativa de episodios isquémicos, incluida la muerte CV, en pacientes con HTG que recibían estatinas y fueron tratados con 2 g de etilo de icosapento (2 veces al día)¹⁹⁴.

En el material adicional se presentan otros aspectos de la dieta saludable que contribuyen a la prevención de la ECV.

8. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

8.1. Estatinas

8.1.1. Mecanismo de acción

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado por un mecanismo de inhibición competitiva con la HMG-CoA reductasa. La disminución de la concentración de colesterol intracelular induce un aumento de la expresión de los receptores de LDL (LDLR) en la superficie de los hepatocitos, lo que produce un aumento de la captación de cLDL desde la sangre y una disminución concomitante de la concentración de cLDL circulante y otras lipoproteínas que contienen apoB, entre ellas las partículas ricas en TG.

8.1.2. Efectos en los lípidos

8.1.2.1. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. El grado de reducción del cLDL depende de la dosis y varía entre las distintas estatinas. Un régimen terapéutico de alta intensidad corresponde a la dosis de estatina capaz de reducir el cLDL al menos un 50% como promedio; el tratamiento de intensidad moderada corresponde a la dosis de estatina que puede reducir el cLDL en un 30-50%. También hay una variabilidad interindividual considerable en la reducción de cLDL con la misma dosis farmacológica³¹. La mala respuesta al tratamiento con estatinas observada en los estudios clínicos se debe en cierta medida a un mal cumplimiento de la pauta terapéutica, pero también se puede explicar por el perfil genético^{195,196}. Las variaciones interindividuales en la respuesta a las estatinas justifican la necesidad de dar seguimiento a la respuesta individual en el momento de iniciar el tratamiento.

Para los pacientes que no toleran el régimen terapéutico de estatina recomendado por los efectos adversos o los que no alcanzan los objetivos terapéuticos, se recomienda añadir un fármaco hipolipemiente diferente a la dosis máxima tolerada de estatina^{197,198}.

8.1.2.2. Triglicéridos. Las estatinas suelen producir una reducción en la concentración de TG de un 10-20% del valor basal¹⁹⁹. Algunas estatinas más potentes (atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) han demostrado mayor capacidad de reducción de TG, sobre todo a dosis altas y en pacientes con HTG, en los que el riesgo absoluto es más alto (y, por lo tanto, la reducción del riesgo absoluto es mayor).

El mecanismo de su efecto en los TG no se conoce con exactitud, pero parece ser independiente de la vía del LDLR. Puede estar relacionado con una estimulación de la captación de VLDL por los hepatocitos y una disminución de la tasa de producción de VLDL. Estos efectos dependen de la concentración de VLDL previa al tratamiento²⁰⁰.

8.1.2.3. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. En un metanálisis²⁰¹, la elevación de cHDL varió entre el 1 y el 10% según la dosis de la estatina utilizada. No obstante, debido a que las estatinas tienen un efecto muy pronunciado en la apoB aterogénica, es difícil conocer cuál es la contribución de los cambios en el cHDL sobre la reducción del riesgo CV observada consistentemente en todos los estudios clínicos con estatinas.

8.1.2.4. Lipoproteína (a). Las estatinas tienen un efecto marginal en la concentración de Lp(a). Los estudios previos han descrito

tanto ausencia de efecto como un aumento de la concentración de Lp(a) después del tratamiento con estatinas^{202,203}. Es necesario investigar los mecanismos por los que las estatinas aumentan los fosfolípidos oxidados de la Lp(a).

8.1.3. Otros efectos de las estatinas

Aunque el principal efecto de las estatinas es la reducción del cLDL, se han propuesto muchos otros, algunos potencialmente importantes (efectos pleotrópicos de las estatinas)^{204,205}. Entre los que son potencialmente relevantes en la prevención de la ECV, destacan los efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Estos efectos se han demostrado *in vitro* y en modelos experimentales, pero su relevancia clínica sigue estando en controversia^{18,206}.

8.1.3.1. Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Se han llevado a cabo múltiples metanálisis para evaluar los efectos de las estatinas en poblaciones muy grandes y subgrupos^{34-36,38,51,207-214}. En el análisis a gran escala de datos del CTT (*Cholesterol Treatment Trialist*) se ha incluido a más de 170.000 participantes y 26 ECA sobre estatinas³⁴. Los resultados de este análisis indican un 10% de reducción proporcional en la mortalidad por cualquier causa y un 22% de reducción proporcional en la mortalidad por MACE (IM, muerte por EC, ACV o revascularización coronaria) por cada 1,0 mmol/l (40 mg/dl) de reducción del cLDL. El riesgo de eventos coronarios mayores se redujo en un 23% y el riesgo de ACV en un 17% por cada 1,0 mmol/l (40 mg/dl) de reducción del cLDL. Los beneficios han sido parecidos en todos los subgrupos examinados; en general, fueron significativos en el primer año y aumentaron aún más en los años siguientes. Para los pacientes que tomaban estatinas, no hubo mayor riesgo de ninguna causa de muerte no CV, incluido el cáncer. El beneficio absoluto del tratamiento con estatinas puede ser menos evidente en el contexto de la prevención primaria debido a que el riesgo es menor^{36,38,214,215}. La reducción del riesgo relativo por cada 1,0 mmol/l de reducción de cLDL en prevención primaria es aproximadamente la misma que la observada en prevención secundaria³⁶. En pacientes con historia de enfermedad vascular, el tratamiento con estatinas redujo la mortalidad por cualquier causa en un 9% por cada 1,0 mmol/l de reducción del cLDL. La revisión Cochrane de 2013 describe unos resultados parecidos²¹³. Recientemente se han reanalizado los resultados del estudio WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) que demuestran que incluso los pacientes sin DM y un riesgo CV a 10 años < 7,5% obtienen beneficio del tratamiento con estatinas. También hubo un efecto heredado, con un beneficio en la mortalidad por cualquier causa del 18% durante 20 años²¹⁶. Las estatinas son eficaces para la prevención de la ECVAS en los ancianos, incluidas las personas de más de 75 años²¹⁷. En cambio, no son eficaces en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) o en hemodiálisis^{214,218-222}.

La evidencia actualmente disponible procedente de metanálisis indica que el beneficio clínico no depende del tipo de estatina, sino del grado de reducción absoluta del cLDL. Por lo tanto, el tipo de estatina que se use debe reflejar el objetivo de cLDL que se espera alcanzar en un paciente determinado.

Se puede proponer el siguiente esquema:

- Evaluar el riesgo CV total del paciente.
- Identificar el objetivo de cLDL para ese nivel de riesgo.
- Implicar al paciente en las decisiones sobre el control del riesgo CV.
- Escoger una estatina y una dosis que, como promedio, pueda ofrecer esa reducción (p. ej., ezetimiba o inhibidores de la PCSK9).
- La respuesta al tratamiento con estatinas es variable, por lo que puede ser necesario titular la dosis.

Estos son criterios generales para la elección del fármaco. Ciertos factores, como el estado clínico del paciente, las medicaciones concomitantes, la tolerancia farmacológica, la tradición local en

cuanto al tratamiento y el coste del medicamento desempeñan un papel determinante en la elección final del fármaco y su dosis.

En el cáncer, un metanálisis con los datos de participantes individuales de estudios aleatorizados ha demostrado que el tratamiento con estatinas no tiene ningún efecto significativo en la enfermedad, al menos durante un periodo de 5 años²²³.

Además, se han evaluado los efectos de las estatinas en muchas otras situaciones clínicas, como la demencia²²⁴, la esteatosis hepática²²⁵, la tromboembolia venosa²²⁶, la fibrilación auricular^{227,228} y el síndrome del ovario poliquístico²²⁹. Los datos disponibles son discutibles y por el momento no se ha podido demostrar ningún efecto clínicamente relevante en estas condiciones.

El posible efecto de las estatinas en la enfermedad de Alzheimer se ha revisado recientemente en un análisis Cochrane que no ha demostrado ningún efecto positivo concluyente derivado del tratamiento con estatinas²³⁰. Además, las funciones neurocognitivas se han estudiado extensamente en el estudio EBBINGHAUS (*Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects*)²³¹ y no se ha observado aumento del riesgo en pacientes con estatinas aleatorizados a recibir inhibidores de la PCSK9.

8.1.4. Efectos adversos e interacciones de las estatinas

Las estatinas difieren en su absorción, biodisponibilidad, capacidad de unión a proteínas plasmáticas, eliminación y solubilidad. Por lo general, se recomienda tomarlas por la noche. La lovastatina y la simvastatina son profármacos, mientras que otras estatinas comercializadas se administran en su forma activa. Su biodisponibilidad es relativamente baja, debido a que tienen que metabolizarse en el hígado a través de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), excepto la pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina. Esas enzimas se expresan fundamentalmente en el hígado y la pared intestinal. Aunque en general las estatinas se toleran bien, pueden producir algunos efectos adversos en el músculo, la homeostasia de la glucosa y el riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. No obstante, tal como se ha revisado recientemente^{232,233}, se ha generalizado información errónea sobre sus posibles efectos adversos.

8.1.4.1. Efectos adversos en el músculo. La miopatía es el efecto adverso clínicamente relevante descrito más frecuentemente en el

tratamiento con estatinas. Entre los factores de riesgo de miopatía, es muy importante considerar la posible interacción con otros tratamientos farmacológicos concomitantes (véase más adelante). La rabdomiolisis es la forma más grave de miopatía inducida por estatinas y se caracteriza por dolor muscular intenso, necrosis muscular y mioglobinuria que puede conducir a insuficiencia renal y muerte. En la rabdomiolisis, la concentración de creatinina (CK) aumenta como mínimo 10 veces, a menudo incluso 40 veces por encima de su nivel normal²³⁴. La rabdomiolisis se presenta con una frecuencia de 1-3 casos/100.000 pacientes-año²³⁵. Otro habitual efecto adverso muscular consiste en dolor y aumento de la sensibilidad muscular (mialgia) sin elevación de CK ni pérdida funcional importante. La frecuencia de este efecto adverso no está clara y según los estudios observacionales varía entre el 10 y el 15% en las distintas publicaciones^{236–238}. No obstante, debido en parte a que en los estudios observacionales no hay enmascaramiento, su fiabilidad para evaluar los efectos adversos de las estatinas es baja²³³. En los ECA con enmascaramiento que han comparado estatinas frente a placebo, la frecuencia de los síntomas musculares asociados con el tratamiento ha sido la misma que en el grupo de placebo o solo ligeramente superior^{239,240}. El estudio ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm*) ha comparado la incidencia de 4 tipos distintos de efectos adversos, incluidos los síntomas musculares, en la fase enmascarada y en la fase abierta del estudio²³⁸. La conclusión de los investigadores es que se produce un efecto nocebo (provocado por las expectativas negativas) que puede explicar, en parte, la mayor frecuencia de síntomas musculares de los estudios observacionales comparados con los ensayos clínicos. En la figura 6 del material adicional se presenta una propuesta práctica para tratar los síntomas musculares^{198,234,241}. Varios estudios han demostrado un considerable efecto hipolipemiente en el cLDL usando dosis alternativas como, por ejemplo, administración de atorvastatina o rosuvastatina en días alternos o 2 veces por semana²⁴². Aunque no hay estudios con variables clínicas que hayan evaluado estas estrategias, se debe considerar este tratamiento para pacientes con riesgo alto que no toleran las dosis diarias de estatinas.

8.1.4.2. Efectos adversos en el hígado. La actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) en plasma se utiliza normalmente para valorar el daño hepatocelular. Se produce un leve aumento de ALT en un 0,5-2,0% de los pacientes tratados con estatinas, que es más

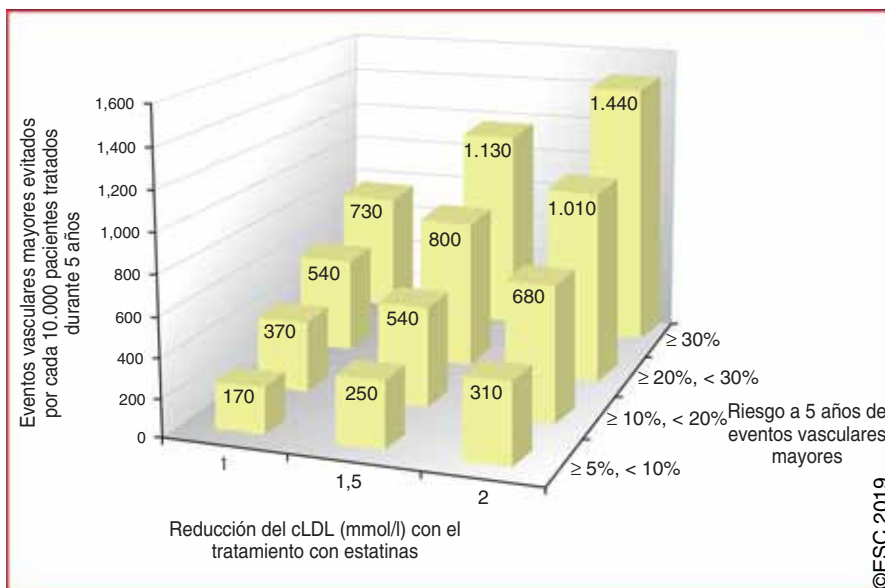


Figura 6. Reducciones absolutas de los eventos vasculares mayores con el tratamiento con estatinas²³³. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Reproducido de Collins et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532–2561, con el permiso de Elsevier.

frecuente cuando se usan estatinas más potentes o grandes dosis. La definición común de una elevación significativa de ALT es un aumento de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad observado en 2 ocasiones. No se ha demostrado que un leve aumento de ALT se asocie con hepatotoxicidad auténtica o cambios en la función hepática. La progresión a insuficiencia hepática es extremadamente rara, por lo que ya no se recomienda la monitorización sistemática de la ALT durante el tratamiento con estatinas²⁴³. Se ha estudiado a los pacientes con leve aumento de la ALT por esteatosis durante el tratamiento con estatinas, y no hay pruebas de que las estatinas empeoren la enfermedad hepática^{244–246}.

8.1.4.3. Aumento del riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición. Se ha demostrado que los pacientes que reciben tratamiento con estatinas tienen un riesgo aumentado de disglucemia y desarrollo de DM2. Diversos estudios han indicado que se trata de un efecto consistente y relacionado con la dosis de estatina²³². También se ha observado una elevación menor y clínicamente no relevante de la glucohemoglobina (HbA_{1c}). El número de pacientes necesario para causar 1 caso de DM en 4 años se ha estimado en 255²⁴⁷. No obstante, este riesgo es mayor cuando se usan estatinas más potentes o grandes dosis²⁴⁸. Asimismo, el riesgo de DM es más alto para los ancianos o en presencia de otros factores de riesgo de DM, como el sobrepeso o la resistencia a la insulina²⁴⁹. En conjunto, la reducción absoluta del riesgo de ECV de los pacientes en alto riesgo contrarresta los posibles efectos adversos derivados de un aumento pequeño en la incidencia de DM²³³. Es probable que el efecto de las estatinas en el riesgo de DM esté relacionado con su mecanismo de acción, ya que los estudios con aleatorización mendeliana han confirmado el aumento de riesgo de DM en sujetos con polimorfismos de la HMG-CoA reductasa que reducen la síntesis de colesterol²⁵⁰.

8.1.4.4. Aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico. Según estudios observacionales, el CT se asocia negativamente con los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, y en el metanálisis de datos del CTT se ha observado un aumento relativo del riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos del 21% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 5%-41%; p = 0,01) por cada 1 mmol/l de reducción del cLDL^{34,251,252}. No obstante, otros metanálisis han arrojado resultados contradictorios, por lo que es necesario explorar mejor el riesgo de ACV hemorrágico en determinados subgrupos de pacientes. Es importante señalar que el beneficio general en otros tipos de accidentes cerebrovasculares contrarresta en gran medida este pequeño (e incierto) riesgo^{34,36}.

8.1.4.5. Efectos adversos en la función renal. El efecto del tratamiento con estatinas en la función renal sigue siendo controvertido²⁵³. Se ha descrito un aumento de la frecuencia de proteinuria con todas las estatinas, aunque se ha analizado en más detalle este efecto con rosuvastatina. Se ha publicado una frecuencia del 12% con dosis de 80 mg. Cuando se usan las dosis aprobadas (hasta 40 mg), la frecuencia de proteinuria es mucho menor y parecida a la observada con las otras estatinas. La proteinuria inducida por las estatinas tiene origen tubular y parece que se debe a una reducción de la reabsorción tubular, y no a una disfunción glomerular^{254,255}. En estudios clínicos, la frecuencia de proteinuria es baja y, en la mayoría de los casos, no es superior a la observada en el grupo placebo²⁵⁶.

8.1.4.6. Interacciones. Se han descrito múltiples interacciones farmacológicas con las estatinas que podrían aumentar el riesgo de efectos adversos. En la [tabla 10](#) se enumeran los inhibidores y los inductores de las vías enzimáticas implicadas en el metabolismo de las estatinas. La mayoría de las estatinas comercializadas, excepto pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina, se metabolizan en el hígado a través de CYP. Estas isoenzimas se expresan fundamentalmente en el hígado y el intestino. La pravastatina no se metaboliza a través del sistema CYP, sino por sulfuración y conjugación. Las isoenzimas CYP3A4 son las más abundantes, pero

Tabla 10

Fármacos que pueden interactuar con las estatinas metabolizadas por el citocromo P450 3A4 y aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis

Fármacos antiinfecciosos	Antagonistas del calcio	Otros
Itraconazol	Verapamilo	Ciclosporina
Ketoconazol	Diltiazem	Danazol
Posaconazol	Amlodipino	Amiodarona
Eritromicina		Ranolazina
Claritromicina		Zumo de pomelo
Telitromicina		Nefazodona
Inhibidores de la proteasa del VIH		Gemfibrozilo

©ESC 2019

Adaptado de Egan y Colman²⁵⁷ y Wiklund et al.²⁵⁸.

otras, como CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, también participan en el metabolismo de las estatinas. Por lo tanto, algunos sustratos farmacológicos de estas CYP pueden interferir en el metabolismo de las estatinas. Por el contrario, el tratamiento con estatinas puede interferir con el catabolismo de otros fármacos que se metabolizan en el mismo sistema enzimático.

La combinación de estatinas y gemfibrozilo puede potenciar el riesgo de miopatía, por lo que se debe evitar su uso conjunto. El aumento de riesgo de miopatía cuando se combinan estatinas con otros fibratos, como fenofibrato, bezafibrato o ciprofibrato, es muy bajo^{259,260}.

8.2. Inhibidores de la absorción de colesterol

8.2.1. Mecanismo de acción

La ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol biliar o de la dieta sin efectos en la absorción de los nutrientes solubles en grasa. Al inhibir la absorción del colesterol en las vellosidades intestinales (probablemente mediante la interacción con la proteína 1 similar a Niemann-Pick C1 [NPC1L1]), la ezetimiba reduce la cantidad de colesterol que llega al hígado. En respuesta al menor aporte de colesterol, el hígado reacciona aumentando la expresión de los LDLR, lo que produce un aumento de la eliminación de LDL de la sangre.

8.2.2. Efectos en los lípidos

Se ha demostrado en estudios clínicos que la prescripción de ezetimiba como tratamiento único a una dosis de 10 mg/día reduce el cLDL de los pacientes hipercolesterolémicos en un 15-22% con bastante variabilidad interindividual²⁶¹. Un metanálisis de ECA con más de 2.700 personas ha demostrado que produjo una reducción de cLDL del 18,5% respecto al placebo²⁶². Además, aumentó el cHDL en un 3% y redujo los TG en un 8% y el CT en un 13%.

El tratamiento combinado de ezetimiba y una estatina se acompaña de una reducción adicional de la concentración de cLDL del 21-27% en pacientes con hipercolesterolemia con o sin EC. Para pacientes que no tomaban estatinas previamente, el tratamiento combinado de ezetimiba y una estatina redujo el cLDL en un 15% adicional respecto a la misma dosis de estatina. También se ha demostrado que esta combinación tiene mayor efecto hipolipemiente que la estrategia de doblar la dosis de estatina (13-20%). En los pacientes que tomaban una estatina, cambiar al tratamiento combinado con ezetimiba aumentó el efecto hipolipemiente en un 11-15%²⁶³.

La combinación de ezetimiba y quelantes de ácidos biliares (colesevelam, colestipol o colestiramina) produce una reducción

adicional de cLDL en un 10-20% comparada con los quelantes de ácidos biliares solos²⁶⁴. La ezetimiba combinada con inhibidores de la PCSK9 también aumenta el efecto hipolipemiante²⁶⁵.

8.2.3. Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular

En el estudio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*)²⁶⁶, se evaluó la eficacia de la ezetimiba combinada con simvastatina en pacientes con estenosis aórtica, y en el estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) se evaluó su efecto en pacientes con ERC²²². Ambos estudios han demostrado una reducción de los eventos CV en el grupo de tratamiento con simvastatina + ezetimiba respecto al grupo de placebo^{266,267}.

En el estudio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) se administró ezetimiba junto con simvastatina (40 mg) a los pacientes con SCA³³. Se aleatorizó a 18.144 pacientes, de los que 5.314 habían tenido 1 episodio CV en 7 años; en el grupo de simvastatina + ezetimiba se registraron 170 episodios menos (el 32,7 frente al 34,7%; $p = 0,016$). El cLDL promedio durante el estudio fue 1,8 mmol/l (70 mg/dl) en el grupo de simvastatina y 1,4 mmol/l (55 mg/dl) en el de ezetimiba + simvastatina. Además, se redujeron los accidentes cerebrovasculares en un 21% ($p = 0,008$). No hubo evidencia de daño causado por una reducción adicional del cLDL. En el grupo de pacientes que ya tomaban estatinas para alcanzar los objetivos, el beneficio absoluto de añadir ezetimiba fue pequeño pero significativo, en la línea de las expectativas del CTT²⁶⁸. Este estudio respalda el concepto de que disminuir el cLDL con fármacos diferentes de las estatinas puede ser beneficioso y no tiene efectos adversos. También respaldan el efecto beneficioso de la ezetimiba estudios genéticos de mutaciones en *NPC1L1*. Se ha descrito que las mutaciones naturales que inactivan la proteína se asocian a una reducción del cLDL y el riesgo de cardiopatía isquémica^{55,269,270}.

Junto con otros estudios²⁷¹, los resultados del IMPROVE-IT indican que la ezetimiba puede utilizarse como tratamiento de segunda línea junto con estatinas cuando no se alcance el objetivo terapéutico con la máxima dosis de estatinas tolerada o para pacientes que no las toleren o tengan contraindicaciones^{272,273}.

8.2.4. Efectos adversos e interacciones

La ezetimiba se absorbe rápidamente y se metaboliza en su mayor parte a glucuronato de ezetimiba farmacológicamente activo. La dosis recomendada de ezetimiba (10 mg/día) puede administrarse por la mañana o por la noche, independientemente de la ingestión de comida. No se conocen efectos clínicamente significativos de la farmacocinética de la ezetimiba asociados con la edad, el sexo o la etnia y no es preciso ajustar la dosis de pacientes con afección hepática leve o insuficiencia renal de leve a grave. La insuficiencia hepática grave asociada con el tratamiento con ezetimiba sola o combinada con estatinas es muy rara. La combinación de ezetimiba con estatina no parece aumentar la incidencia de la elevación de CK más allá de lo descrito para el tratamiento con estatina²⁶¹.

8.3. Quelantes de ácidos biliares

8.3.1. Mecanismo de acción

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se liberan en la luz intestinal, pero la mayor parte retorna al hígado desde el íleon terminal mediante una absorción activa. Los dos quelantes de ácidos biliares más antiguos, la colestiramina y el colestipol, son resinas de intercambio que se unen a los ácidos biliares. Más recientemente se ha introducido en el mercado el

colesevelam, un fármaco de síntesis que se encuentra disponible en algunos países. Los quelantes de ácidos biliares no pasan a la circulación sistémica ni se alteran por las enzimas digestivas, por lo que los efectos terapéuticos son indirectos. Al unirse a los ácidos biliares, estos fármacos impiden que los ácidos biliares pasen a la sangre y circulen por el sistema enterohepático. El hígado, al no tener bilis, se ve forzado a sintetizar más ácidos biliares a partir de las reservas hepáticas de colesterol. El aumento del catabolismo del colesterol para producir ácidos biliares conduce a un aumento compensatorio de la actividad hepática de los LDLR, que atrapan el cLDL de la circulación y con ello reducen su concentración.

8.3.2. Efectos en los lípidos

A dosis máximas (24 g de colestiramina, 20 g de colestipol o 4,5 g de colestagel), se ha observado una reducción del cLDL de un 18-25%. No se han descrito efectos importantes en el cHDL, aunque la concentración de TG puede aumentar en pacientes con predisposición²⁷⁴. El colesevelam también puede reducir la concentración de glucosa en pacientes hiperglucémicos²⁷⁵.

8.3.3. Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular

En estudios clínicos, los quelantes de ácidos biliares han contribuido a demostrar la eficacia de la reducción del cLDL en la prevención de eventos CV en pacientes hipercolesterolémicos. Se ha descrito un beneficio proporcional al grado de disminución del cLDL. No obstante, estos estudios se realizaron antes de que estuvieran disponibles la mayoría de las opciones terapéuticas modernas²⁷⁶⁻²⁷⁸.

8.3.4. Efectos adversos e interacciones

Los efectos adversos gastrointestinales (GI) (fundamentalmente flatulencia, estreñimiento, dispepsia y náuseas) son frecuentes con estos fármacos, incluso a dosis bajas, lo que limita su uso en la práctica clínica. Se puede atenuar estos efectos secundarios si se comienza el tratamiento a dosis bajas ingeridas con gran cantidad de líquido. La dosis debe aumentarse gradualmente. Se ha descrito una reducción de la absorción de vitaminas solubles en grasa. Además, estos fármacos pueden aumentar la concentración de TG en algunos pacientes.

Los quelantes de ácidos biliares interactúan de manera importante con otros fármacos de uso frecuente, por lo que deben administrarse 4 h antes o 1 h después de los otros tratamientos. El colesevelam es una formulación nueva de fijador de ácidos biliares que tiene mejor tolerabilidad y menos interacciones farmacológicas, y puede administrarse conjuntamente con estatinas y otros fármacos²⁷⁹.

8.4. Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9

8.4.1. Mecanismo de acción

Desde hace poco se dispone de una nueva clase de fármacos, los inhibidores de la PCSK9, dirigidos a una proteína (la PCSK9) que participa en el control de los LDLR²⁸⁰. El aumento de la concentración/función de esta proteína en el plasma reduce la expresión de los LDLR una vez que se une a estos receptores, al inducir el catabolismo lisosomal de LDLR y, de esta forma, favorecer el aumento de la concentración plasmática de cLDL. Por el contrario, la concentración/función baja de PCSK9 se asocia con una disminución de la concentración plasmática de cLDL²⁸¹. Se han desarrollado estrategias terapéuticas basadas mayormente en el desarrollo de anticuerpos monoclonales; el mecanismo de acción tiene que ver con la reducción

plasmática de la concentración de PCSK9, que a su vez deja de estar disponible para unirse al LDLR. Debido a que esta unión desencadena la degradación intracelular del LDLR, cuanto menor sea la concentración de PCSK9 circulante, mayor será la expresión de LDLR en la superficie celular, que a su vez producirá una reducción de la concentración del cLDL circulante²⁸¹. En la actualidad, los únicos inhibidores de la PCSK9 aprobados son 2 anticuerpos monoclonales de origen enteramente humano, el alirocumab y el evolocumab. El tratamiento con estatinas aumenta la concentración de la PCSK9 circulante²⁸², por lo que la combinación de estos anticuerpos con estatinas potencia su efecto.

8.4.2. Efectos en los lípidos

8.4.2.1. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. En los ensayos clínicos, el alirocumab y el evolocumab, administrados solos o en combinación con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, han reducido la concentración de cLDL en un 60% como promedio, dependiendo de la dosis. Su eficacia parece ser independiente de otros tratamientos en curso. Combinados con un tratamiento intensivo de estatinas, el alirocumab y el evolocumab redujeron el cLDL en un 46-73% respecto al placebo, y en un 30% respecto a la ezetimiba. Para pacientes que no toleran las estatinas, los inhibidores de la PCSK9 combinados con ezetimiba redujeron el cLDL²⁸³. Tanto el alirocumab como el evolocumab se han demostrado capaces de reducir eficazmente la concentración de cLDL en pacientes con riesgo CV alto, incluidos los diabéticos²⁸⁴.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, estos fármacos son eficaces para reducir el cLDL de todos los pacientes capaces de expresar LDLR en el hígado. Por lo tanto, se trata de un enfoque terapéutico eficaz para la inmensa mayoría de los pacientes, incluidos los que tienen HFHe y, en menor grado, HFHo con expresión residual de LDLR. Los pacientes con HFHo deficientes en el receptor responden mal a este tratamiento²⁸⁵.

8.4.2.2. Triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Los inhibidores de la PCSK9 también reducen la concentración de TG y aumentan la de cHDL y apoA-I con una eficacia que depende de la dosis. En los estudios clínicos de fase II, el evolocumab redujo la concentración de TG en un 26% y aumentó el cHDL y la apoA-I en un 9 y un 4% respectivamente; se han descrito resultados similares para el alirocumab^{286,287}. No obstante, es necesario confirmar los efectos en los TG en poblaciones que tengan una concentración de TG inicial más elevada.

8.4.2.3. Lipoproteína (a). A diferencia de las estatinas, la inhibición de la PCSK9 también reduce la concentración plasmática de Lp(a). Los resultados agrupados de estudios clínicos en fase II han demostrado que el tratamiento con inhibidores de la PCSK9 reduce la Lp(a) en un 30-40%^{288,289}. Los mecanismos de este efecto no se conocen, aunque parecen ser distintos de los de las estatinas, que también aumentan la función de los LDLR pero no reducen la concentración de Lp(a) circulante en humanos. Es necesario investigar la contribución relativa de este efecto en la reducción del riesgo en estudios diseñados adecuadamente para este fin.

8.4.3. Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular

Los primeros resultados preliminares de los estudios clínicos en fase III indican una reducción de los eventos CV que es proporcional a la reducción de cLDL lograda^{268,290,291}.

Recientemente, se han completado 2 grandes estudios: el FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) y el ODYSSEY (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab)^{119,120}. El diseño de ambos estudios es similar en cuanto al contexto de prevención secundaria

y al tratamiento en curso; los pacientes incluidos tenían 1 de estas 3 condiciones: EC estable, enfermedad arterial periférica (EAP) o ACV, o habían sufrido un SCA reciente (2,6 meses de mediana) respectivamente. La reducción relativa del riesgo de la variable principal varió entre el 15 y el 20%. Ambos estudios tuvieron un periodo de seguimiento relativamente corto y la evidencia procedente de los metanálisis con estatinas indica que los beneficios clínicos de los tratamientos hipolipemiantes aparecen al cabo de 1 año⁵¹, por lo que es posible que estos estudios hayan subestimado el impacto del tratamiento a más largo plazo^{120,290}.

En el estudio FOURIER¹¹⁹, se aleatorizó a 27.564 pacientes con ECVAS y cLDL $\geq 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) que estaban tomando estatinas a evolocumab o placebo. El tratamiento con evolocumab redujo el cLDL basal medio de 2,38 mmol/l (92 mg/dl) a 0,78 mmol/l (30 mg/dl) a las 48 semanas. Tras un seguimiento medio de 2,2 años, el evolocumab redujo el riesgo de la variable principal combinada de muerte CV, IM, ACV, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria en un 15% (*hazard ratio* [HR] = 0,85; IC95%, 0,79-0,92). El análisis de la relación tiempo-beneficio también demostró que durante el primer año el beneficio es menor, tal como se ha observado con las estatinas²⁶⁸. En el estudio FOURIER, el tratamiento con evolocumab no redujo el riesgo de mortalidad CV (HR = 1,05; IC95%, 0,88-1,25) o de mortalidad por cualquier causa.

El estudio ODYSSEY aleatorizó a 18.924 pacientes después de la hospitalización por IM o angina inestable, que estaban tomando estatinas y tenían el cLDL $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl), colesterol no HDL $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl) o apoB ≥ 80 mg/dl, a recibir inyecciones de alirocumab o placebo. El tratamiento con alirocumab redujo el cLDL basal medio de 2,38 mmol/l (92 mg/dl) a 1,24 mmol/l (48 mg/dl) a los 12 meses. La variable principal combinada de muerte por EC, IM no mortal, ACV isquémico o hospitalización por angina inestable se redujo en un 15% (HR = 0,85; IC95%, 0,78-0,93) después de un seguimiento medio de 2,8 años¹²⁰. En el estudio ODYSSEY la mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente, pero se trataba de una variable exploratoria y no estuvo respaldada por un efecto en la mortalidad CV.

8.4.4. Efectos adversos e interacciones

Los Acm anti-PCSK9 se inyectan por vía subcutánea, normalmente en semanas alternas o 1 vez al mes, a diferentes dosis dependiendo del fármaco. No hay riesgo de interacción con otros fármacos administrados por vía oral, ya que no interfieren en su farmacocinética y su farmacodinámica. Entre los efectos secundarios más frecuentes, destacan la irritación en el lugar de la inyección y los síntomas de tipo gripal²⁹². Algunos estudios han mencionado efectos neurocognitivos descritos por los propios pacientes²⁹³. No obstante, los resultados del estudio EBBINGHAUS²³¹, que se diseñó específicamente para detectar cambios funcionales neurocognitivos, son tranquilizadores, al igual que los informes de seguridad de los estudios FOURIER y ODYSSEY. Los estudios de aleatorización mendeliana han indicado que los inhibidores de la PCSK9 pueden aumentar el riesgo de DM por un efecto relacionado con el cLDL, al igual que las estatinas²⁹⁴. Hasta la fecha no hay evidencias al respecto procedentes de ECA²⁹⁵⁻²⁹⁷. Aunque es necesario llevar a cabo estudios clínicos de larga duración con inhibidores de la PCSK9 para descartar los potenciales efectos secundarios²⁹⁸, los resultados a 7 años del estudio IMPROVE-IT demuestran que la concentración baja de cLDL durante un periodo prolongado no se asocia con efectos adversos claros²⁹⁹.

El principal problema de los tratamientos prolongados con anticuerpos es el desarrollo de autoanticuerpos. El evolocumab y el alirocumab son anticuerpos de origen humano y, por lo tanto, con menor capacidad para inducir autoanticuerpos. Hasta ahora solo se han detectado unos pocos casos de desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra el fármaco, en pacientes en

los que no se observaba reducción del cLDL; es preciso monitorizar estos efectos a largo plazo. De hecho, el programa de desarrollo del bococizumab, un anticuerpo humanizado que iba a ser el tercer inhibidor de la PCSK9, se ha interrumpido debido al aumento de anticuerpos neutralizantes, que produjo una atenuación de los efectos hipolipemiantes a lo largo del tiempo y un aumento de la tasa de reacciones en el lugar de la inyección³⁰⁰. En conjunto, aunque el tratamiento con inhibidores de la PCSK9 es muy eficaz para reducir el cLDL y los eventos CV de manera adicional al efecto de las estatinas o la ezetimiba, si se tiene en cuenta su precio y la poca información que existe sobre su seguridad a largo plazo, solo es coste-efectivo para pacientes con riesgo CV muy alto; además, no se puede usar en países con pocos recursos sanitarios.

8.5. Lomitapida

La proteína microsomal de transferencia (MTP) transfiere TG y fosfolípidos desde el retículo endoplásmico a la apoB, como un paso necesario para la formación de VLDL. Por lo tanto, los inhibidores de la MTP previenen la formación de VLDL en el hígado y de quilomicrones en el intestino.

La lomitapida es un inhibidor de la MTP diseñado para el tratamiento oral de la HFHo. En un estudio de titulación sin enmascarar de un solo brazo, la lomitapida como tratamiento coadyuvante a las estatinas, con o sin aféresis y dieta baja en grasas³⁰¹, redujo el cLDL en un 50% desde el valor basal a las 26 semanas y en un 44% a las 56 semanas. También redujo la frecuencia de aféresis en pacientes con HFHo. Todavía no se ha determinado el efecto de este fármaco en los resultados CV.

Debido a su mecanismo de acción, la lomitapida se ha asociado con un aumento de la aminotransferasa, que probablemente indique un aumento de la grasa en el hígado; además, su tolerabilidad gastrointestinal es baja^{301,302}. Los efectos secundarios gastrointestinales han sido la principal causa que ha impedido aumentar la dosis de lomitapida en los ensayos clínicos³⁰¹. No obstante, la frecuencia y la intensidad de estos efectos secundarios suelen disminuir con el tiempo. Por lo tanto, la prescripción de lomitapida se debe acompañar de un asesoramiento del paciente y de monitorización hepática durante el tratamiento.

8.6. Mipomersen

El mipomersen es un oligonucleótido antisentido capaz de unirse al ARN mensajero (ARNm) de la apoB-100 y desencadenar la degradación selectiva de las moléculas de ARNm. Cuando se inyecta por vía subcutánea, el oligonucleótido se transporta preferentemente al hígado, donde se une a un ARNm específico y previene la traducción de la proteína apoB; de esta forma, se reduce la producción de lípidos y lipoproteínas aterogénicas, incluidas la LDL y la Lp(a)³⁰³. El mipomersen está indicado como tratamiento coadyuvante a otras medicaciones hipolipemiantes y la dieta para reducir el cLDL en pacientes con HFHo. Está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, pero no por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Los efectos adversos más frecuentes observados en pacientes tratados con mipomersen son las reacciones en el lugar de la inyección³⁰⁴. No obstante, la principal preocupación en cuanto a la seguridad del mipomersen tiene que ver con su toxicidad hepática, ya que puede provocar esteatosis. Los pacientes tratados presentan un aumento de grasa en el hígado respecto al valor basal³⁰³. Actualmente se está investigando la eficacia y la seguridad a largo plazo del tratamiento con mipomersen en pacientes con HFHe grave y en los que no toleran las estatinas.

8.7. Fibratos

8.7.1. Mecanismo de acción

Los fibratos son agonistas del receptor alfa activado del proliferador de peroxisoma (PPAR- α) y actúan a través de factores de transcripción regulando diferentes etapas del metabolismo lipídico y lipoproteínico. Como consecuencia, los fibratos reducen eficazmente la concentración de TG, tanto en ayunas como en el periodo posprandial, y las partículas residuales de lipoproteínas ricas en TG (TRL).

8.7.2. Efectos en los lípidos

Los efectos clínicos de los fibratos varían según el tipo de fármaco, pero se calcula que pueden reducir la concentración de TG en un 50%, la de cLDL en un 20% (aunque se puede producir un pequeño aumento paradójico de cLDL cuando los TG son altos), y aumentar el cHDL en un 20%. La magnitud del efecto depende mucho de la concentración lipídica basal³⁰⁵. Su efecto en las HDL y los TG es significativamente menor (el 5 y el 20% respectivamente) en los estudios de intervención a largo plazo de pacientes con DM2 que no tienen los TG elevados^{306,307}.

8.7.3. Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular

Los efectos clínicos de los fibratos se ilustran fundamentalmente en 6 ECA prospectivos: los estudios HHS (Helsinki Heart Study), VAHIT (Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial), BIP (Bezafibrate Infarction Prevention), LEADER (Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) y ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), en el que se añadió fenofibrato al tratamiento con estatinas^{306–311}. En los estudios de resultados CV, la reducción del riesgo asociada con el tratamiento con fenofibratos fue proporcional al grado de disminución del colesterol no HDL⁵⁰.

Aunque el HHS ha demostrado una reducción significativa en los parámetros de ECV con gemfibrozilo, ni el estudio FIELD ni el ACCORD han documentado una reducción en las variables totales de ECV. El estudio LEADER incluyó a varones con enfermedad arterial de las extremidades inferiores y no ha podido demostrar que el bezafibrato sea capaz de producir una reducción clínicamente importante en las variables de ECV combinadas. Se ha descrito una disminución de la tasa de IM no mortal, normalmente a partir de análisis *post-hoc*. Este efecto ha sido más evidente en pacientes con TG elevados y cHDL bajo. No obstante, los resultados relacionados con otros parámetros clínicos siguen siendo confusos. Solo el estudio ACCORD ha analizado el efecto de un fibrato como tratamiento añadido a una estatina. No se ha documentado un beneficio general en 2 metanálisis recientes^{312,313}. Los resultados de otro metanálisis indican una reducción de MACE debida al tratamiento con fibratos para pacientes con TG elevados y cHDL bajo, pero sin disminución de la mortalidad CV o total^{314–316}. Por lo tanto, la eficacia de los fibratos en la ECV es menos robusta que la de las estatinas. Recientemente, un nuevo modulador de PPAR- α más selectivo (pema fibrato) ha mostrado una eficacia significativa en la reducción de TRL³¹⁷. El PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes*) es un ensayo clínico de resultados CV actualmente en marcha que se ha diseñado para evaluar la eficacia del pema fibrato en 10.000 pacientes diabéticos con riesgo alto con TG elevados y cHDL bajo³¹⁸. En conjunto, se considera que deben confirmarse los posibles beneficios CV de los fibratos.

8.7.4. Efectos adversos e interacciones

En general, los fibratos se toleran bien y solo producen efectos secundarios leves; se han descrito trastornos GI en menos del 5% de los pacientes y erupciones cutáneas en el 2%³¹⁹. Los efectos adversos mejor conocidos son la miopatía, las elevaciones de las enzimas hepáticas y la coleditiasis³¹⁹. Se ha documentado un riesgo de miopatía que es 5,5 veces más alto cuando se usa fibrato como tratamiento único (sobre todo gemfibrozilo) que cuando se usa una estatina. Esto se puede explicar por la interacción farmacológica entre los distintos fibratos y la glucuronidación de las estatinas. El gemfibrozilo inhibe el metabolismo de las estatinas a través de la vía de la glucuronidación, lo que produce un aumento importante de la concentración plasmática de estatinas³²⁰. Como el fenofibrato no comparte la vía farmacocinética del gemfibrozilo, el riesgo de miopatía es mucho menor con este tratamiento combinado³¹⁹.

Como clase farmacológica, los fibratos aumentan la creatinina y la homocisteína séricas en estudios tanto a corto como a largo plazo. El aumento de la creatinina sérica por el tratamiento con fibratos parece ser totalmente reversible después de suspenderlos. Los resultados de los metanálisis indican que la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada (TFGe) no refleja ningún efecto adverso en la función renal³¹⁵. Los fibratos se asocian a un ligero aumento del riesgo de pancreatitis³²¹. El aumento de la homocisteína por el tratamiento con fibratos se considera irrelevante en cuanto al riesgo de ECV; no obstante, puede dificultar el aumento de cHDL y apoA1, un efecto que posiblemente contribuya a que los beneficios de los fibratos en los parámetros clínicos sean menores que lo esperable³²².

8.8. Ácidos grasos n-3

8.8.1. Mecanismo de acción

Los ácidos grasos n-3 (eicosapentanoico [EPA] y docosahexanoico [DHA]) se usan en dosis farmacológicas para reducir los TG. Los ácidos grasos n-3 (2-4 g/día) modifican la concentración de lípidos y lipoproteínas en el suero, especialmente VLDL. El mecanismo de estos efectos no se conoce bien, aunque puede estar relacionado, al menos en parte, con su habilidad para interactuar con los PPAR y con la disminución de la secreción de apoB.

8.8.2. Efectos en los lípidos

Los ácidos grasos n-3 reducen la concentración de TG, pero sus efectos en otras lipoproteínas son irrelevantes. Es preciso tener una información más detallada sobre sus efectos clínicos que justifiquen la prescripción de ácidos grasos n-3³²³. Las dosis recomendadas de EPA y DHA totales para disminuir los TG han variado entre los 2 y los 4 g/día. Tres estudios recientes en pacientes con TG elevados tratados con EPA han demostrado una reducción significativa de la concentración sérica de TG, de hasta un 45%, dependiente de la dosis³²⁴⁻³²⁶. La eficacia de los ácidos grasos n-3 para disminuir los TG séricos también se ha documentado en algunos metanálisis¹⁵⁷. Recientemente, el estudio EVOLVE II (*EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs II*) ha confirmado la eficacia de los ácidos grasos n-3 para reducir los TG séricos³²⁷.

8.8.3. Efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular

El metanálisis Cochrane con 112.059 pacientes de 79 estudios clínicos ha demostrado la falta de efecto de los PUFA n-3 en la

mortalidad total (riesgo relativo [RR]=0,98; IC95%, 0,90-1,03) y los eventos CV (RR = 0,99; IC95%, 0,94-1,04); se indica cierto efecto en la reducción de los episodios de EC (RR = 0,93; IC95%, 0,88-0,97)³²⁸. Recientemente, el estudio ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*)³²⁹, que ha incluido a 15.480 pacientes con DM pero sin ECVAS aleatorizados a recibir ácidos grasos n-3 o placebo, ha demostrado la falta de efecto de los ácidos grasos n-3 en el riesgo de MACE tras un seguimiento medio de 7,4 años (RR = 1,0; IC95%, 0,91-1,09).

Los resultados no son concluyentes y la eficacia clínica parece depender de efectos no lipídicos^{330,331}. Además, los estudios con ácidos grasos n-3 han usado dosis insuficientes (1 g/día), que apenas tienen efectos en los lípidos plasmáticos, ya que la dosis necesaria para reducir los TG debe ser > 2 g/día. El objetivo del estudio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial*)¹⁹⁵ es investigar los potenciales beneficios del EPA en variables de ECV de personas con TG elevados; el estudio ha incluido a unos 8.000 pacientes que recibían tratamiento con estatinas, con una concentración de cLDL entre 1,0 y 2,6 mmol/l (41-100 mg/dl) y varios factores de riesgo CV, incluida una HTG persistente entre 1,75 y 6 mmol/l (150-499 mg/dl), ECVAS establecida o DM, y al menos otro factor de riesgo CV. La dosis alta de EPA (2 g, 2 veces al día) produjo una reducción del RR del 25% (p < 0,001) en la tasa de MACE comparada con el placebo (aceite mineral). El estudio STRENGTH (*Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia*)³³², que está en curso, tiene por objeto determinar si la reducción de TRL y partículas remanentes en pacientes tratados con estatinas puede tener un beneficio adicional sobre la reducción del riesgo de ECVAS. El estudio VITAL (*VITamin D and Omega-3 Trial*), que acaba de publicarse, tiene un diseño factorial 2 × 2 y aleatorizó a participantes sanos en proporción 1:1 a tomar vitamina D₃ (2.000 UI/día) frente a placebo, y ácidos grasos n-3 (1 g/día en forma de cápsula de aceite de pescado que contenía 840 mg de ácidos grasos n-3, con 460 mg de EPA y 380 mg de DHA) frente a placebo. Los resultados demuestran que los suplementos de ácidos grasos n-3 (1 g/día) o vitamina D₃ (2.000 UI/día) no son eficaces para la prevención primaria de la ECV o el cáncer en personas sanas de mediana edad durante un seguimiento de 5 años³³³.

8.8.4. Efectos adversos e interacciones

La administración de ácidos grasos n-3 es segura y carece de interacciones clínicamente significativas. El principal efecto secundario son los trastornos GI. Sin embargo, los efectos antitrombóticos pueden aumentar la propensión a las hemorragias, sobre todo cuando se administran junto con ácido acetilsalicílico/clopidogrel. Los resultados de un estudio reciente han asociado el riesgo de cáncer de próstata con la ingesta elevada de PUFA n-3 en la dieta³³⁴.

8.9. Ácido nicotínico

El ácido nicotínico tiene lugares de acción clave en el hígado y el tejido adiposo. En el hígado, inhibe la diacilglicerol aciltransferasa-2 (DGAT-2), lo que produce una disminución de la secreción hepática de partículas de VLDL, que también se refleja en una reducción de partículas de IDL y LDL³³⁵. El ácido nicotínico aumenta la concentración de cHDL y apoA1, fundamentalmente por estimulación hepática de la producción de esta³³⁵. Los efectos del ácido nicotínico en la lipólisis y la movilización de los ácidos grasos en los adipocitos están bien establecidos.

Dos grandes estudios clínicos aleatorizados que han utilizado, respectivamente, niacina de liberación prolongada⁶⁶ y niacina/laropiprant⁶⁷, no han podido demostrar beneficio alguno en las

variables CV. Además, se produjo un aumento de la frecuencia de efectos adversos graves en los grupos de niacina. La EMA ha suspendido la comercialización de ácido nicotínico/laropirant, por lo que esta opción terapéutica ha dejado de estar disponible en Europa.

8.10. Inhibidores de la proteína transportadora de los ésteres de colesterol

Hasta la fecha, la aproximación terapéutica más eficaz para elevar el cHDL bajo se ha logrado mediante la inhibición indirecta de la CETP con inhibidores de molécula pequeña, que pueden inducir un aumento del cHDL $\geq 100\%$ dependiendo de la dosis. De los 3 inhibidores de CETP desarrollados originalmente (torcetrapib, dalcetrapib y anacetrapib), el torcetrapib se ha retirado debido a un exceso de mortalidad en el estudio ILLUMINATE³³⁶. El dalcetrapib aumenta el cHDL en un 30–40% sin efectos apreciables en el cLDL. Sin embargo, no se ha demostrado ningún beneficio en los pacientes con SCA del estudio dal-OUTCOMES. El evacetrapib aumenta el cHDL en un 130% y disminuye el cLDL en un 37%; no obstante, el estudio ACCELERATE sobre evacetrapib en pacientes con SCA que recibían estatinas tuvo que interrumpirse prematuramente por futilidad⁶³. Más recientemente, el REVEAL ha estudiado el anacetrapib, que aumenta el cHDL y la apoA-I en un 104 y un 36% respectivamente, y disminuye el cLDL y la apoB en un 17 y un 18%. El anacetrapib redujo los episodios coronarios mayores en un 9% durante una media de 4,1 años⁶⁴. La magnitud de la reducción relativa del riesgo fue consistente con la magnitud de la reducción de cLDL o colesterol no HDL³³⁷. Este medicamento no ha sido presentado para su aprobación.

8.11. Perspectivas futuras

8.11.1. Nuevas estrategias para reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

El ARN de interferencia es una aproximación terapéutica alternativa para actuar sobre la PCSK9. El inclisiran (un ARN pequeño de interferencia [siRNA] que inhibe la síntesis de PCSK9) redujo el cLDL en un 50% de forma dependiente de la dosis en estudios clínicos de fases I y II. La reducción de la PCSK9 y el cLDL se mantuvo durante ≤ 6 meses^{338,339}. No se observaron eventos adversos importantes. El estudio HPS4/TIMI65/ORION4, que va a tener una duración media de 5 años, está comparando el inclisiran frente a placebo en 15.000 pacientes con IM previo o ACV.

El ácido bempedoico es una molécula pequeña oral nueva, primera en su clase, que inhibe la síntesis de colesterol inhibiendo la ATP-citrato liasa, una enzima citosólica que se encuentra por encima de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa³⁴⁰. Por el momento solo se ha probado en pacientes diabéticos y en pacientes con o sin intolerancia a las estatinas. Como tratamiento único, el ácido bempedoico reduce el cLDL en un 30% aproximadamente y combinado con ezetimiba, en un 50%. El ácido bempedoico se está probando actualmente en estudios en fase III, algunos de los cuales ya se han completado^{341,342}.

8.11.2. Nuevas estrategias para reducir las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes

Como los estudios genéticos indican que la deficiencia de la proteína 3 similar a la angiopoyetina (ANGPTL3) protege de la ECVAS³⁴³, se está desarrollando un anticuerpo contra ANGPTL3 (evinacumab). Con evinacumab se ha demostrado reducciones de las concentraciones de TG, cLDL y Lp(a) en pacientes con HFHO³⁴⁴.

Otra aproximación terapéutica que se está investigando es la inhibición de la producción de ANGPTL3 mediante oligonucleótidos antisentido³⁴⁵. El IONIS-ANGPTL3-LRx, un oligonucleótido antisentido que actúa sobre la ANGPTL3, reduce los TG plasmáticos en un 85%. Por lo tanto, en el futuro puede haber herramientas terapéuticas que mejoren la eliminación de TRL, lo que se verá reflejado en la carga aterogénica de las partículas remanentes.

El desarrollo rápido de tecnologías de silenciamiento génico ha permitido actuar sobre proteínas que son críticas en la regulación de la eliminación de TRL (apoC-III). Se han desarrollado oligonucleótidos antisentido de segunda generación que actúan sobre el ARNm de la apoC-III³⁴⁶. La seguridad y la eficacia del volanesorsen en pacientes con HTG se ha evaluado en 2 estudios de fase III^{347,348}. El volanesorsen redujo los TG plasmáticos en un 70% y la apoC-III en un 80–90%³⁴⁹. La EMA ha emitido recientemente una autorización para la comercialización de Waylivra (volanesorsen) como tratamiento coadyuvante a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) genéticamente confirmada con riesgo alto de pancreatitis, en los que había una mala respuesta a la dieta y al tratamiento farmacológico.

8.11.3. Nuevas estrategias para aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Aunque los estudios genéticos indican que la concentración baja de cHDL no es una causa de ECVAS, lo que pone en duda la utilidad de las opciones terapéuticas basadas en aumentar el cHDL, los avances para encontrar fármacos capaces de elevar el cHDL y la apoA1, y demostrar beneficios en la aterosclerosis y los eventos CV, ya están en el horizonte. Los péptidos miméticos de la apoA1 y las formas recombinantes de HDL capaces de remodelar las partículas de HDL *in vivo* para aumentar su actividad cardioprotectora están despertando un gran interés³⁵⁰. Se están desarrollando estrategias terapéuticas para estimular el catabolismo de las TRL, como los oligonucleótidos antisentido dirigidos a la apoC-III, que producen una reducción concomitante de los TG ($\sim 70\%$) y una elevación significativa del cHDL ($\sim 40\%$) en pacientes con HTG³⁵¹. Es importante tener presente que, por el momento, no se conoce la relación que puede haber entre el aumento de HDL/apoA-I y la posible función antiaterogénica de las partículas de HDL.

8.11.4. Nuevas estrategias para reducir la concentración de lipoproteína (a)

Otra aproximación terapéutica que se está investigando es la reducción selectiva de Lp(a). Se están evaluando los tratamientos basados en ARN en contextos clínicos. Los resultados de los estudios con oligonucleótidos antisentido en personas con valores normales de Lp(a) y en pacientes con Lp(a) elevada han demostrado una reducción superior al 90%³⁵². Estos tratamientos se están evaluando en estudios en fases II y III y se va a realizar un estudio de resultados para investigar si la reducción de Lp(a) se traduce en una reducción del riesgo.

8.12. Estrategias para el control del colesterol plasmático

Aunque los objetivos de cLDL se logran con un tratamiento único en muchos pacientes, sigue habiendo una proporción significativa de pacientes de riesgo alto con concentraciones muy altas de cLDL que necesita un tratamiento adicional. En estos casos, la terapia combinada es una opción razonable. Para pacientes con riesgo persistentemente muy alto a pesar del tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, se recomienda la combinación con ezetimiba; si el objetivo sigue sin alcanzarse, se recomienda añadir

un inhibidor de la PCSK9 (véase la [figura 4](#) y las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia). También se puede añadir un inhibidor de la PCSK9 al tratamiento con estatinas^{120,290} ([figura 4](#)).

Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda prescribir un régimen intensivo de estatinas hasta alcanzar la dosis máxima tolerada para lograr el objetivo de cada nivel de riesgo ^{32,34,38}	I	A
Si no se alcanza el objetivo ^c con la dosis máxima tolerada, se recomienda la combinación de estatina con ezetimiba ³³	I	B
En prevención primaria de pacientes con riesgo muy alto que no tienen HF, se puede considerar añadir un inhibidor de la PCSK9 cuando no se alcanza el objetivo de cLDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba	IIb	C
En prevención secundaria, se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9 para pacientes con riesgo muy alto cuando no se alcanza el objetivo de cLDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba ^{119,120}	I	A
Para pacientes con HF y riesgo muy alto (es decir, con ECVAS u otro factor de riesgo mayor) que no alcanzan el objetivo de cLDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba, se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9	I	C
En caso de intolerancia a las estatinas, se debe considerar la ezetimiba ^{197,265,353}	IIa	C
En caso de intolerancia a las estatinas, se puede considerar añadir un inhibidor de la PCSK9 a la ezetimiba ^{197,265,353}	IIb	C
Si no se alcanza el objetivo ^c , se puede considerar la combinación de estatina con un quelante de ácidos biliares	IIb	C

©ESC 2019

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar; PCSK9: proteína convertasa subtilisina/kexina 9.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPara las definiciones, véase la [tabla 7](#).

Tal como se muestra en la [figura 3](#), se puede calcular el beneficio clínico esperable del tratamiento hipolipemiente para cualquier persona; este beneficio va a depender de la intensidad del tratamiento, el valor basal de cLDL y el riesgo basal estimado de ECVAS. Este simple algoritmo puede ayudar a los clínicos a seleccionar el tratamiento hipolipemiente más adecuado y cuantificar los beneficios esperables para mejorar la información que se debe debatir con los pacientes. En la [tabla 3](#) del material adicional se presenta un resumen de las reducciones absolutas de cLDL que se pueden lograr con los distintos enfoques terapéuticos para una concentración basal determinada de cLDL.

8.13. Estrategias para el control de los triglicéridos plasmáticos

Aunque el riesgo de ECV está aumentado cuando la concentración de TG en ayunas es > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)⁵⁶, el uso de fármacos para reducir la concentración de TG solo debe considerarse para pacientes con alto riesgo si la concentración de TG es > 2,3 mmol/l (200 mg/dl) y no puede reducirse con medidas en el estilo de vida. Las intervenciones farmacológicas disponibles son estatinas, fibratos, inhibidores de la PCSK9 y PUFA n-3. Un metanálisis de 10 estudios clínicos con pacientes tratados con diversos fármacos para reducir los TG séricos (fibratos, niacina

y PUFA n-3) ha descrito una reducción del 12% de los eventos CV³⁵⁴. Recientemente, el estudio REDUCE-IT¹⁹⁴ ha demostrado que el etilo de icosapentano, un EPA altamente purificado y estable, administrado 2 veces al día a dosis altas (2 g) a pacientes con riesgo CV alto que recibían estatinas y tenían una concentración de TG en ayunas entre 135 y 499 mg/dl (1,52-1,63 mmol/l), redujo el riesgo de episodios isquémicos, incluida la muerte CV, en un 25% durante un seguimiento medio de 4,9 años. Por su parte, el estudio VITAL ha demostrado que los ácidos grasos n-3 a una dosis baja (1 g/día) no son eficaces para la prevención primaria de la ECV o el cáncer en personas sanas de mediana edad durante un seguimiento de 5 años³³³. Las recomendaciones para el tratamiento de la HTG se muestran más adelante.

Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipertriglicéridemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento con estatinas como fármacos de primera elección para reducir el riesgo de ECV de los pacientes con riesgo alto e hipertriglicéridemia (TG > 2,3 mmol/l [> 200 mg/dl]) ³⁵⁵	I	B
Se debe considerar el tratamiento con PUFA n-3 (22 g/día de etilo de icosapentano) en combinación con estatinas en pacientes con riesgo alto (o superior) que tengan los TG en 1,5-5,6 mmol/l (135-499 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas ¹⁹⁴	IIa	B
En prevención primaria, se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas para pacientes que cumplan el objetivo de cLDL y tengan una concentración de TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) ^{305-307,356}	IIb	B
Para pacientes con riesgo alto que cumplan el objetivo de cLDL y tengan una concentración de TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl), se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas ^{305-307,356}	IIb	C

©ESC 2019

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; TG: triglicéridos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9. TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS

9.1. Dislipemias familiares

Las concentraciones plasmáticas de lípidos están determinadas en gran medida por factores genéticos. En su forma más extrema, esto se manifiesta como HF. Se han identificado diversos trastornos lipídicos monogénicos, entre los que la HF es la forma más común y la que tiene más relación con la ECV ([tabla 11](#)). Frecuentemente, el patrón hereditario en los pacientes con dislipemia no indica que haya un trastorno importante de un solo gen (monogénico), sino que la dislipemia se debe a la herencia de más de una variante genética lipoproteínica que por sí sola podría tener un efecto menor, pero combinada con otra u otras variantes tiene gran impacto en el CT, los TG o el cHDL. Este patrón hereditario se denomina poligénico³⁵⁷. A menudo se observa que las concentraciones bajas de cLDL y TG o cHDL elevado se encuentran en varios miembros de una familia.

9.1.1. Hiperlipemia familiar combinada

La hiperlipemia familiar combinada (HFC) es una dislipemia con una prevalencia muy alta (1/100-200) y es una causa importante de ECV prematura. La HFC se caracteriza por altas concentraciones de cLDL, TG o ambos. La HFC es una enfermedad compleja y el

Tabla 11

Trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas

Trastorno	Prevalencia	Genes	Efecto en las lipoproteínas
HFHe	1/200-250	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑ cLDL
HFHo	1/160.000-320.000	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑↑ cLDL
HFC	1/100/200	<i>USF1</i> + genes modificadores	↑ cLDL ↑cVLDL ↑apoB
Disbetalipoproteinemia familiar	1/5.000	<i>APO E</i>	↑↑ IDL y remanentes de quilomicrones (βVLDL)
Deficiencia familiar de lipoproteinlipasa (síndrome de quilomicronemia familiar)	2/10 ⁶	<i>LPL</i> <i>APO C2</i> <i>apoAV</i> , <i>GPIHBP1</i> <i>LMF1</i>	↑↑ quilomicrones y cVLDL
Enfermedad de Tangier (analfalipoproteinemia)	1/10 ⁶	<i>ABCA1</i>	↓↓ cHDL
Deficiencia familiar de <i>LCAT</i>	1/10 ⁶	<i>LCAT</i>	↓ cHDL

apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cVLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; HFC: hiperlipemia familiar combinada; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; *LCAT*: lecitinaciltransferasa.

fenotipo está determinado por la interacción de múltiples genes susceptibles y el entorno. La HFC comparte varias características del fenotipo de la DM2 y el SMet. Incluso dentro de una misma familia, el fenotipo muestra una gran variabilidad individual e interindividual en cuanto a las concentraciones de lípidos (TG, cLDL, cHDL y apoB). La HFC no tiene un componente monogénico y no está ligada a una única causa genética, pero el fenotipo se caracteriza por cLDL o TG elevados^{358,359}. Por este motivo, no se suele establecer un diagnóstico adecuado en la práctica clínica; la combinación de unas concentraciones de apoB > 120 mg/dl y TG > 1,5 mmol/l (133 mg/dl) junto con historia familiar de ECV prematura ayuda a la identificación de personas que probablemente tengan HFC³⁶⁰.

El concepto de HFC también tiene utilidad clínica para calcular el riesgo CV. Confirma la importancia de valorar la historia familiar a la hora de decidir la intensidad del tratamiento de la dislipemia y respalda el concepto de que las altas concentraciones de cLDL son más peligrosas en presencia de HTG. El tratamiento con estatinas reduce el riesgo CV de manera similar en personas con y sin HTG. Dado que el riesgo absoluto suele ser mayor en los pacientes con HTG, este subgrupo podría obtener mayor beneficio del tratamiento hipocolesterolemizante.

9.1.2. Hipercolesterolemia familiar

9.1.2.1. Hipercolesterolemia familiar heterocigótica. La HF es una dislipemia monogénica codominante frecuente que causa ECV prematura debido a la elevación de por vida de la concentración plasmática de cLDL. Si no se trata, los varones y las mujeres con HFHe sufren ECV antes de los 55 y los 60 años respectivamente. El riesgo de EC en los sujetos con HFHe probable o definitiva aumenta como mínimo 10 veces. No obstante, cuando se diagnostica pronto y se trata adecuadamente, el riesgo de EC se reduce drásticamente.

La frecuencia de HFHe en la población se ha estimado en 1/200-250³⁶¹, lo que significa que el número total de casos en el mundo se encuentra entre 14 y 34 millones^{362,363}. Se identifica y se trata adecuadamente solo a una pequeña fracción de estas personas.

La HF es una enfermedad monogénica causada por mutaciones con pérdida de función en los genes *LDLR* o *apoB* o por una mutación con ganancia de función en el gen *PCSK9*; el 95% de la HF está causado por mutaciones en *LDLR*. Se ha identificado más de 1.000 mutaciones diferentes en *LDLR* causantes de HF. Las diferentes mutaciones producen una función reducida o una pérdida total de la función. La pérdida total de la función del receptor se acompaña de una forma más grave de la enfermedad.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de HF se basa en características clínicas. Se han desarrollado diversos criterios para el diagnóstico. En la **tabla 12** se muestran los criterios más comúnmente utilizados de la DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*). Otros criterios son los del registro de Simon Broome o los propuestos por la OMS^{364,365}.

El diagnóstico puede verificarse por la demostración de mutaciones causales en los genes patógenos. No obstante, en la mayoría de los estudios la frecuencia de mutaciones detectables en pacientes con HFHe definida clínicamente o probable solo es de un 60-80%, lo que indica que una proporción considerable de los pacientes con HF tienen una causa poligénica o la enfermedad está causada por otros genes aún por identificar.

Prueba genética y cribado en cascada. Se debe identificar a los probandos (casos índice) según los siguientes criterios:

- CT sin tratamiento ≥ 8 mmol/l (≥ 310 mg/dl) en un adulto o familiar adulto (o $>$ percentil 95 por edad y sexo en su país).
- ECV prematura del paciente o un familiar.
- Xantomas tendinosos en el paciente o un familiar.
- Muerte súbita de origen cardíaco prematura de un familiar.

La manera más eficaz de identificar casos nuevos es el cribado en cascada de los familiares del caso índice conocido. Debería realizarlo un clínico especializado en lípidos. En la mayoría de las familias, se puede identificar los casos índice a partir del análisis del CT o el cLDL. Sin embargo, cuando se conoce la mutación causal, es recomendable realizar pruebas genéticas.

El tratamiento hipocolesterolemizante se debe iniciar lo antes posible después del diagnóstico. Para mejorar la evaluación del riesgo, se recomienda usar pruebas de imagen que permitan la detección de aterosclerosis asintomática. El concepto de carga de colesterol acumulado ilustra la importancia del tratamiento precoz (en el caso de los niños, véase más adelante). Se debe iniciar el tratamiento con estatinas de alta intensidad, en la mayoría de los casos combinadas con ezetimiba. Para pacientes con HF y riesgo CV muy alto por antecedentes de ECVAS u otro factor de riesgo mayor, los objetivos de cLDL son una reducción $\geq 50\%$ del valor basal y un cLDL $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). En ausencia de ECVAS u otro factor de riesgo mayor, los pacientes con HF se consideran en riesgo alto, y los objetivos de cLDL son una reducción $\geq 50\%$ del valor basal y un cLDL $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl).

Los inhibidores de la PCSK9 reducen el cLDL hasta un 60% adicional al efecto de las estatinas. Dos ECA han descrito un efecto beneficioso

Tabla 12Criterios diagnósticos de la *Dutch Lipid Clinic Network* para la hipercolesterolemia familiar

Criterios	Puntos
1. Historia familiar	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular conocida (varones menores de 55 años y mujeresres de 60 o familiar de primer grado con cLDL conocido por encima del percentil 95)	1
Familiar de primer grado con xantoma tendinoso o arco corneal, o niños menores de 18 años con cLDL por encima del percentil 95	2
2. Historia clínica	
Paciente con EC prematura (varones menores de 55 años y mujeres menores de 60)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o vascular periférica prematura (varones menores de 55 años y mujeres menores de 60)	1
3. Exploración física*	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
4. Concentración de cLDL (sin tratamiento)	
cLDL \geq 8,5 mmol/l (\geq 325 mg/dl)	8
cLDL 6,5-8,4 mmol/l (251-325 mg/dl)	5
cLDL 5,0-6,4 mmol/l (191-250 mg/dl)	3
cLDL 4,0-4,9 mmol/l (155-190 mg/dl)	1
5. Análisis de ADN	
Mutación funcional en los genes <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Escoja solo una puntuación por grupo, la máxima aplicable; el diagnóstico se basa en el número total de puntos obtenidos	
Un diagnóstico «definitivo» de HF requiere > 8 puntos	
Un diagnóstico «probable» de HF requiere 6-8 puntos	
Un diagnóstico «posible» de HF requiere 3-5 puntos	

©ESC 2019

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; HF: hipercolesterolemia familiar; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.
* Excluyentes entre sí (es decir, máximo de 6 puntos si ambos están presentes).

en las variables clínicas de pacientes con ECVAS sin HF^{119,120}. Se recomienda el uso de inhibidores de la PCSK9 para pacientes con HF que tengan un riesgo muy elevado cuando los objetivos terapéuticos no se puedan alcanzar con estatinas a la dosis máxima tolerada + ezetimiba. Los inhibidores de la PCSK9 también deben considerarse para pacientes con HF que no toleren las estatinas^{366,367}.

Las recomendaciones sobre la detección y el tratamiento de los pacientes con HFHe se muestran más adelante.

9.1.2.2. Hipercolesterolemia familiar homocigótica. La HFHo es una enfermedad rara que pone en peligro la vida. La presentación clínica se caracteriza por xantomas extensos, ECV extremadamente prematura y progresiva y CT > 13 mmol/l (> 500 mg/dl). La

Recomendaciones sobre la detección y el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda sospechar HF en pacientes que tengan EC antes de los 55 años (varones) o de los 60 (mujeres), personas con un familiar que haya tenido ECV prematura mortal o no mortal, quienes tengan familiares con xantomas tendinosos, pacientes con cLDL muy aumentado (adultos, > 5 mmol/l [$>$ 190 mg/dl]; niños, > 4 mmol/l [$>$ 150 mg/dl]) y familiares de primer grado de pacientes con HF	I	C
Se recomienda confirmar el diagnóstico con criterios clínicos y, cuando esté disponible, análisis de ADN	I	C
Se recomienda realizar un cribado familiar en cascada cuando se diagnostique un caso índice de HF	I	C
Se recomienda tratar a los pacientes con HF que tengan ECVAS u otro factor de riesgo mayor como pacientes con riesgo muy alto, y aquellos sin ECVAS u otros factores de riesgo como pacientes con riesgo alto	I	C
Para pacientes con HF y ECVAS con riesgo muy alto, se recomienda conseguir una reducción \geq 50% del valor basal y una concentración de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). Cuando no se pueda alcanzar estos objetivos, se recomienda una combinación de fármacos	I	C
En prevención primaria, para sujetos con HF con riesgo muy alto, se debe considerar una reducción \geq 50% del valor basal y una concentración de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)	Ila	C
Se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la PCSK9 para pacientes con riesgo muy alto cuando el objetivo terapéutico no se pueda alcanzar con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba	I	C
Para los niños, se recomienda realizar las pruebas desde los 5 años o antes cuando se sospeche HFHo	I	C
Se debe educar a los niños con HF para que adopten una dieta adecuada y tratarlos con estatinas desde los 8-10 años. Los objetivos del tratamiento deben ser cLDL < 3,5 mmol/l (<135 mg/dl) a edades > 10 años	Ila	C

©ESC 2019

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

mayoría de los pacientes sufren cardiopatía isquémica y estenosis aórtica antes de los 20 años y la muerte se produce antes de los 30. Se calcula que la frecuencia de HFHo es de 1/160.000-1/320.000. Es esencial la identificación precoz de los niños afectados para derivarlos inmediatamente a una clínica especializada. Se debe tratar a los pacientes con fármacos hipocolesterolemiantes intensivos y, cuando sea posible, con aféresis de lipoproteínas. Este tratamiento (cada 1-2 semanas) puede reducir la concentración plasmática de cLDL en un 55-70%. Se puede ajustar la frecuencia del procedimiento para cada paciente a medida que cambien las concentraciones de lípidos, los síntomas y otros parámetros relacionados con la enfermedad. Se tiene que mantener el tratamiento farmacológico a la dosis máxima tolerada³⁶⁸. Se puede consultar el artículo de consenso de la EAS sobre HFHo^{366,368} para una descripción más detallada de la enfermedad.

9.1.2.3. Hipercolesterolemia familiar en niños. El diagnóstico de HF en los niños se basa en criterios fenotípicos, como cLDL elevado junto con historia familiar de cLDL alto, ECV prematura o pruebas genéticas positivas³⁶⁹. Las pruebas durante la infancia son óptimas para diferenciar la HF de la no familiar mediante el cLDL. En niños con historia familiar de colesterol alto o ECV prematura, el valor de corte puede ser $\geq 4,0$ mmol/l (≥ 160 mg/dl). Si uno de los progenitores tiene un defecto genético identificado, el umbral diagnóstico para el niño es $\geq 3,5$ mmol/l (≥ 130 mg/dl). Cuando sea posible, se debe realizar una prueba genética del niño. Aunque no hay ECA con placebo en niños, los estudios observacionales indican que el tratamiento precoz reduce la carga de cLDL, mejora la función endotelial, atenúa sustancialmente el desarrollo de aterosclerosis y disminuye los eventos coronarios^{369–371}. El tratamiento de los niños con HF incluye un estilo de vida saludable y la prescripción de estatinas. Deben adoptar una dieta cardiosaludable lo antes posible y se tiene que considerar el tratamiento con estatinas desde los 6-10 años. El tratamiento con estatinas se debe iniciar con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente hasta alcanzar los objetivos³⁷². El objetivo de cLDL para los niños mayores de 10 años es $< 3,5$ mmol/l (< 135 mg/dl) y a edades más precoces se tiene que conseguir, como mínimo, una reducción del cLDL del 50%.

9.1.3. Disbetalipoproteinemia familiar

La disbetalipoproteinemia familiar (es decir, hiperlipoproteinemia de tipo III; enfermedad de partículas residuales) es rara y generalmente se hereda como un trastorno autosómico recesivo con penetrancia variable. La disbetalipoproteinemia familiar causa un síndrome clínico característico en el que tanto el CT como los TG están elevados antes del tratamiento, normalmente unos 7-10 mmol/l. En los casos graves, los pacientes sufren xantomas tuberoeruptivos, sobre todo en codos y rodillas, y xantomas palmares en los pliegues cutáneos de las manos y muñecas. El riesgo de ECV es muy alto y la aterosclerosis acelerada de las arterias femoral y tibial también tiene una gran prevalencia. Es rara en mujeres antes de la menopausia. En la mayoría de los casos hay homocigosis para la isoforma E2 de la apoE. La apoE es importante para el aclaramiento hepático de quilomicrones residuales e IDL. La apoE2 se liga menos rápidamente que la apoE3 o la apoE4 a los receptores hepáticos. No obstante, en ausencia de otras causas de dislipemia concomitantes, la homocigosis de la apoE2 no suele ser la causa del síndrome de disbetalipoproteinemia familiar. Este síndrome suele desarrollarse en presencia de dislipemia asociada a HTG, diabetes mellitus, obesidad o hipotiroidismo^{373–375}. La detección de homocigosis de la apoE2 en un paciente dislipémico es una prueba diagnóstica; la mayoría de los laboratorios clínicos disponen de técnicas para el análisis de las isoformas de apoE.

La presencia de partículas residuales de colesterol características de disbetalipoproteinemia familiar puede predecirse de manera fiable por las concentraciones plasmáticas de colesterol,

TG y apoB³⁷⁶. Cuando se confirme la sospecha, se puede realizar un genotipado de apoE. En pacientes mayores con xantomas parecidos a los de la disbetalipoproteinemia familiar que no son homocigotos para apoE2, se debe buscar una paraproteína. El tratamiento de la disbetalipoproteinemia familiar tiene que realizarse en una clínica especializada. La mayoría de los casos responden bien al tratamiento con una estatina o, si se caracteriza fundamentalmente por TG elevados, un fibrato; a menudo es necesario combinar una estatina con un fibrato.

9.1.4. Causas genéticas de la hipertrigliceridemia

Aunque la etiología genética de la HTG es muy compleja, los resultados recientes han permitido comprender mejor los mecanismos genéticos de la HTG, sobre todo la quilomicronemia^{37,226,377}. La elevación moderada de la concentración de TG (2,0-10,0 mmol/l) está causada por el efecto de múltiples genes que tienen influencia tanto en la producción como en la eliminación de VLDL. La HTG monogénica grave causa quilomicronemia, pancreatitis y depósitos lipídicos. Hasta ahora se ha identificado mutaciones en 6 genes (*LPL*, *apoC2*, *apoA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* y *GPD1*) con efecto monogénico que producen un aumento importante de los TG séricos debido a un fallo en las vías de eliminación de quilomicrones. Estas mutaciones se heredan como un rasgo autosómico recesivo y son raras. La profunda alteración del catabolismo de los quilomicrones y VLDL produce quilomicronemia y concentraciones de TG $> 11,2$ mmol/l (> 1.000 mg/dl) que dan lugar a un suero con apariencia turbia y lechosa. La HTG grave se observa en pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos que tienen mutaciones del gen de la LPL y otros genes involucrados en el catabolismo de las TRL. Los portadores heterocigóticos de las mismas mutaciones genéticas suelen presentar elevaciones moderadas de los TG séricos que los exponen a un riesgo CV aumentado³⁷⁸. Recientemente se ha desarrollado y puesto a prueba en estudios clínicos una aproximación basada en la terapia génica para el tratamiento de la deficiencia de LPL³⁷⁹; en 2013 la EMA aprobó el alipogén tiparovec, pero este tratamiento ya no se encuentra disponible. Una mutación de ganancia de función en apoC3 que cause aumento de la concentración de apoC3 también puede causar una HTG grave por inhibición de la actividad de LPL; en cambio, las mutaciones de pérdida de función se asocian con un perfil lipídico favorable y bajas concentraciones de TG³⁸⁰. Todas estas observaciones apuntan a la apoC3 como una posible diana terapéutica novedosa.

9.1.4.1. Medidas para prevenir la pancreatitis aguda en la hipertrigliceridemia grave. El riesgo de pancreatitis es clínicamente significativo cuando los TG exceden los 10 mmol/l (880 mg/dl), sobre todo cuando se asocian con quilomicronemia familiar; en estos casos, es obligatorio tomar medidas para prevenir la pancreatitis aguda^{381,382}. Es importante señalar que la HTG causa cerca del 10% de todos los casos de pancreatitis y que los pacientes pueden contraerla incluso cuando la concentración de TG es de 5-10 mmol/l (440-880 mg/dl). Los datos de un reciente estudio prospectivo de cohortes han documentado que el riesgo de pancreatitis aguda aumenta significativamente a lo largo de los cuartiles de TG séricos, lo que subraya el hecho de que no se ha reconocido suficientemente la importancia de los TG séricos como factor de riesgo³⁸³. Cualquier factor que aumente la producción de VLDL puede agravar el riesgo de pancreatitis; el consumo de alcohol es el factor que contribuye a ello más frecuentemente. Es necesario ingresar a los pacientes que estén sintomáticos y dar estrecho seguimiento a los TG séricos del paciente. Son imprescindibles la restricción del aporte calórico y del contenido de grasa de la dieta (se recomienda un 10-15%) y la abstinencia de alcohol. Se debe iniciar un tratamiento con fibrato (fenofibrato) con ácidos grasos n-3 (2-4 g/día) como tratamiento coadyuvante. En casos graves se puede considerar también la prescripción de lomitapida³⁷. Para los pacientes diabéticos, es

preciso iniciar el tratamiento con insulina hasta conseguir un buen control glucémico. En general, se produce una fuerte disminución de los valores de TG en los primeros 2-5 días. En un contexto agudo, la plasmaféresis puede reducir rápidamente la concentración de TG³⁸⁴. El volanesorsen acaba de ser aprobado por la EMA como tratamiento coadyuvante a la dieta en pacientes adultos con SQF genéticamente confirmado que tengan un riesgo alto de pancreatitis.

9.1.5. Otros trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas

Algunos pacientes presentan valores de cLDL o cHDL extremadamente bajos. La hipolipemia genética más frecuente es la hipobetalipoproteinemia, que sigue un patrón de herencia dominante y suele deberse a truncamiento de la apoB. El cLDL sérico se encuentra normalmente entre 0,5 y 1,5 mmol/l (20-60 mg/dl). En general, no tiene ningún significado médico. La abetalipoproteinemia se caracteriza por una deficiencia más profunda de la apoB, acompañada de esteatorrea y trastornos neurológicos u otras complicaciones que requieren tratamiento especializado. En la enfermedad de Tangier (analfalipoproteinemia), el cHDL es prácticamente indetectable; en el síndrome de deficiencia de lecitinaciltransferasa de colesterol (LCAT) la concentración de cHDL es muy baja. Estas 2 afecciones tienen relación con síndromes distintivos y requieren estudio por especialistas. En pacientes con deficiencia de CETP se detectan concentraciones de cHDL muy altas. En su forma heterocigótica se observan típicamente valores de 2,0-2,3 mmol/l (80-90 mg/dl), mientras que en su forma homocigótica pueden ser ≥ 5 mmol/l (≥ 200 mg/dl). Esto no se asocia con enfermedad aterosclerótica y puede acompañarse de una reducción del riesgo.

La deficiencia de lipasa lisosomal ácida o la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (en niños que tienen la enfermedad de Wolman) es una causa rara de aumento de cLDL y disminución de cHDL que sigue un patrón de herencia recesiva y se acompaña de hepatomegalia y hepatoesteatosis microvesicular. El tratamiento con estatinas disminuye el cLDL y puede prevenir la aparición de ECV en estos pacientes, pero no detiene la progresión del daño hepático. Los inhibidores de la PCSK9 pueden empeorar la sobrecarga lisosomal³⁸⁵. El tratamiento de sustitución enzimática con sebelipasa alfa podría ofrecer una solución terapéutica en un futuro próximo³⁸⁶.

9.2. Mujeres

Hay pocos estudios clínicos que hayan documentado beneficios CV significativos del tratamiento hipolipemiante en mujeres^{387,389}, principalmente porque no han estado adecuadamente representadas en estos estudios.

9.2.1. Efectos de las estatinas en la prevención primaria y secundaria

El beneficio de las estatinas en prevención primaria para las mujeres está menos establecido que para los varones. El análisis Cochrane de 2013 ha demostrado reducciones en mortalidad por cualquier causa, eventos vasculares y tasa de revascularizaciones de los pacientes que tomaban estatinas en prevención primaria. Los efectos en las mujeres fueron parecidos a los de los varones²¹³. El estudio colaborativo CTT ha proporcionado una evaluación más completa de la evidencia a partir de un análisis global de los datos de participantes individuales de 22 estudios clínicos que comparaban estatinas frente a control y 5 estudios que comparaban un tratamiento más intensivo frente a otro menos intensivo³⁵. En conjunto, 46.675 (27%) de 174.149 participantes eran mujeres, y después de ajustar por las diferencias no relacionadas con el sexo, la disminución proporcional por cada 1 mmol/l de reducción de cLDL

en MACE, eventos coronarios mayores, revascularización coronaria y accidentes cerebrovasculares fue similar para ambos sexos³⁵.

9.2.2. Fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas

La evidencia definitiva sobre los efectos cardioprotectores de los fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas ya está disponible; los resultados indican que los efectos beneficiosos son similares en varones y mujeres. Según el estudio IMPROVE-IT, el beneficio relativo de añadir ezetimiba a la simvastatina fue similar para ambos sexos³³. En el estudio sobre lípidos ACCORD, no hubo evidencia de que el fenofibrato tuviera un efecto adicional a la simvastatina en pacientes con DM2³⁰⁶, pero el análisis del estudio FIELD indica que la reducción de eventos CV fue similar en mujeres y varones³⁸⁹. Datos recientes sobre los inhibidores de la PCSK9 añadidos al tratamiento con estatinas de alta intensidad indican una eficacia similar en cuanto a la reducción de MACE en mujeres y varones^{120,286,290}.

9.2.3. Tratamiento hormonal

No parece que los anticonceptivos orales de tercera generación, consistentes en dosis bajas de estrógenos-progestina que se utilizan actualmente, aumenten los eventos coronarios adversos³⁹⁰; por lo tanto, pueden utilizarse en mujeres que tengan valores de CT aceptables después de una evaluación basal del perfil lipídico. En cambio, se debe recomendar medidas anticonceptivas alternativas a las mujeres con hipercolesterolemia (cLDL > 4 mmol/l [> 160 mg/dl]) o múltiples factores de riesgo, así como aquellas con alto riesgo de eventos trombóticos³⁹¹. Aunque tiene algunos efectos beneficiosos en el perfil lipídico, no se ha demostrado que el tratamiento de sustitución hormonal a base de estrógenos reduzca el riesgo CV y no puede recomendarse para la prevención de la ECV en mujeres³⁹². No se debe prescribir ningún fármaco hipolipemiante durante la gestación y el periodo de lactancia, ya que no hay datos sobre los posibles efectos adversos. No obstante, se puede considerar el uso de quelantes de ácidos biliares.

En el **cuadro 6** se enumeran las principales medidas que deben tomarse para el control de la dislipemia en mujeres.

9.3. Ancianos

La proporción de ancianos (definidos como los mayores de 65 años) en la población está aumentando y, como consecuencia, más del 80% de las personas que mueren por ECV tiene más de 65 años. El número de pacientes con IM mayores de 85 años también se ha multiplicado³⁹³.

Los resultados de un metanálisis de varios estudios observacionales indican que el CT elevado es un importante factor de riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica en todas las edades^{62,394}. No obstante, debido a que el riesgo absoluto de EC es más alto en personas mayores, el aumento absoluto del riesgo para un incremento dado de CT es mayor según aumenta la edad²¹⁷.

Cuadro 6

Tratamiento de la dislipemia en mujeres

Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la ECVAS en mujeres con riesgo alto^{34,35}.

Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención secundaria en mujeres con iguales indicaciones y objetivos que para los varones^{34,35}.

No se debe prescribir fármacos hipolipemiantes cuando se pretenda gestar, durante la gestación o en la lactancia. No obstante, se puede considerar el uso de quelantes de ácidos biliares (ya que no se absorben) y la aféresis de LDL en pacientes con HF grave.

ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

9.3.1. Efectos de las estatinas en la prevención primaria y secundaria

El uso de estatinas disminuye con la edad, lo que indica que se producen cambios en cuanto a prescripción y cumplimiento^{395,396}. Esta tendencia es más pronunciada en pacientes mayores que no tienen enfermedad vascular oclusiva³⁹⁶. Este patrón podría explicarse por la incertidumbre que existe acerca de los efectos de las estatinas en personas mayores, debido al bajo número de pacientes de más de 75 años incluidos en los ensayos clínicos^{233,397,398}. La colaboración de CTT ha realizado una evaluación integral de toda la evidencia de estudios aleatorizados sobre los efectos del tratamiento con estatinas en las diferentes edades²¹⁷. De un total de 186.854 participantes de 28 estudios clínicos, 14.483 (8%) tenían más de 75 años en el momento de la aleatorización. El tratamiento con estatinas produjo una reducción del RR del 21% de MACE (RR = 0,79; IC95%, 0,77-0,81) por cada 1 mmol/l de reducción del cLDL, y hubo una evidencia directa de beneficio en las personas mayores de 75 años. La reducción del RR de MACE fue similar e independiente de la edad en los pacientes con enfermedad vascular previa, pero tuvo menor magnitud en pacientes mayores sin enfermedad vascular conocida. Por lo tanto, la evidencia disponible de los ensayos clínicos indica que el tratamiento con estatinas reduce significativamente los MACE independientemente de la edad. No obstante, hay menos evidencia directa de beneficio en pacientes mayores de 75 años sin enfermedad vascular oclusiva; esta limitación se está investigando actualmente en el estudio australiano *STAtin therapy for Reducing Events in the Elderly* (STAREE).

9.3.2. Efectos adversos, interacciones y adherencia

El tema de la seguridad y los efectos adversos en los pacientes mayores preocupa especialmente debido a que suelen tener más carga de comorbilidades, toman múltiples medicaciones y presentan alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacológicas con las estatinas pueden ser un problema, sobre todo por su potencial para incrementar los efectos secundarios musculares asociados con las estatinas, como la mialgia sin elevación de CK, la miopatía con elevación de CK y la más rara pero grave rabdomiolisis. El tratamiento con estatinas debe iniciarse con una dosificación baja para evitar los efectos secundarios adversos e ir aumentándola gradualmente hasta conseguir una concentración de cLDL óptima.

Las recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias en ancianos se muestran más adelante.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en personas mayores (mayores de 65 años)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento con estatinas para adultos mayores con ECVAS igual que para los más jóvenes ²¹⁷	I	A
Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención primaria, de acuerdo con el nivel de riesgo, en personas de edad ≤ 75 años ²¹⁷	I	A
Se puede considerar iniciar el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de personas mayores de 75 años cuando tengan un riesgo alto o superior ²¹⁷	IIb	B
Se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas a una dosis baja si hay afección renal significativa o posibilidad de interacciones farmacológicas, e ir aumentándola con precaución hasta alcanzar los objetivos de cLDL	I	C

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9.4. Diabetes y síndrome metabólico

Se calcula que el número de personas diabéticas va a aumentar desde los ~415 millones actuales hasta los 550 millones en 2030, aunque la enfermedad podría expandirse aún más rápido³⁹⁹. A pesar de los beneficios en las estrategias de control dirigidas a reducir los factores de riesgo CV, la ECV sigue siendo la principal causa de la morbimortalidad de los pacientes con DM2. La buena noticia es que los eventos CV mortales han disminuido significativamente tanto en la DM1 como en la DM2 entre los años 1998 y 2014⁴⁰⁰. La DM es en sí misma un factor independiente de riesgo de ECV y se asocia con riesgo de ECV aumentado, sobre todo en las mujeres. Aunque la diferencia en el riesgo CV de diabéticos y no diabéticos se ha estrechado notablemente en las últimas décadas⁴⁰¹, hay una fuerte asociación entre la DM y la enfermedad vascular^{402,403}. Datos recientes indican que la DM puede, por sí sola, doblar el riesgo CV, aunque esto puede variar dependiendo de la población y el tratamiento profiláctico^{401,404}. Es importante tener presente que las personas con DM y EC tienen un riesgo de sufrir eventos CV futuros significativamente mayor. En la DM2, el riesgo de ECV está muy determinado por la existencia de daño en órganos diana, incluidas la nefropatía (microalbuminuria), la neuropatía y la retinopatía⁴⁰⁵. La DM2 suele coexistir con hipertensión, dislipemia, obesidad abdominal y enfermedad de hígado graso no alcohólico, lo que agrava aún más el riesgo, que alcanza su nivel más alto en pacientes con DM2 y características de SMet^{406–408}. Además, la DM implica un exceso de riesgo de muerte tras SCA a pesar de los tratamientos actuales, lo que pone de relieve el mal pronóstico de los pacientes coronarios con DM2 y la necesidad de un enfoque terapéutico intensivo⁴⁰⁹.

9.4.1. Características específicas de la dislipemia en la diabetes resistente a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2

La dislipemia diabética consiste en una serie de alteraciones de los lípidos y las lipoproteínas cuyo metabolismo está interrelacionado. El aumento de la concentración de partículas grandes de VLDL en la DM2 inicia una secuencia de eventos que genera residuos aterogénicos, partículas pequeñas y densas de LDL y partículas pequeñas y densas de HDL ricas en TG⁴¹¹. Estas alteraciones no aparecen de manera aislada, sino que guardan una estrecha relación metabólica entre ellas. Tanto las partículas de LDL como las de HDL sufren cambios en su composición que afectan a su función. Además, la concentración de apoC-III está aumentada en las personas con DM2⁴¹², lo que impide el aclaramiento de las TRL y las partículas residuales, y aumenta el tiempo de permanencia de estas partículas en la circulación^{413,414}. De hecho, el catabolismo deficiente de las TRL parece tener una mayor contribución a la elevación de los TG plasmáticos que el aumento de su producción. En conjunto, los residuos de TRL, las partículas pequeñas y densas de LDL y las partículas pequeñas y densas de HDL forman el perfil lipídico aterogénico, que también se caracteriza por el aumento de la concentración de apoB debido al aumento del número de partículas que contienen esta apolipoproteína. Hay que señalar que las TRL, como los quilomicrones, VLDL y sus residuos, transportan una sola molécula de apoB, al igual que las partículas de LDL. Por esta razón, la naturaleza maligna de la dislipemia diabética no siempre se puede descubrir mediante las determinaciones lipídicas utilizadas habitualmente en la práctica clínica, ya que el cLDL puede presentar unos valores que estén dentro de la normalidad. La dislipemia diabética se puede descubrir mejor a partir del colesterol no cHDL⁴¹⁵. Se encuentra elevación de TG o disminución de cHDL en aproximadamente la mitad de las personas con DM2^{416,417}. Las

Cuadro 7

Resumen de la dislipemia en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2

La dislipemia comprende un conjunto de trastornos lipídicos y lipoproteínicos, que incluyen concentraciones elevadas de TG, apoB y LDL pequeña y densa y concentraciones bajas de cHDL y apoA1 en ayunas y en el periodo posprandial.

El colesterol no HDL y la apoB son buenos marcadores de la concentración de TRL y remanentes, y son un objetivo terapéutico secundario. En personas con riesgo alto, sería deseable alcanzar una concentración de colesterol no HDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) y apoB < 80 mg/dl, y en aquellas con riesgo muy alto de colesterol no HDL < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl) y apoB < 65 mg/dl. Para pacientes con riesgo muy alto y episodios recurrentes de ECVAS, se puede considerar un objetivo de colesterol no HDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) y apoB < 55 mg/dl.

La dislipemia aterogénica es uno de los principales factores de riesgo de ECV en pacientes con DM2 y en sujetos con obesidad abdominal y resistencia a la insulina o tolerancia alterada a la glucosa.

©ESC 2019

Apo: apolipoproteínas; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TG: triglicéridos; TRL: lipoproteínas ricas en triglicéridos.

características anormales del perfil lipídico también son frecuentes en personas con obesidad central, SMet y tolerancia alterada a la glucosa⁴¹³.

El cuadro 7 resume las características de la dislipemia en el SMet y la DM2.

9.4.2. Evidencia sobre el tratamiento hipolipemiente

9.4.2.1. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. El cLDL es el objetivo principal del tratamiento hipolipemiente en la DM. Los estudios clínicos realizados específicamente en personas con DM2 y los análisis de subgrupos de pacientes diabéticos en los grandes estudios sobre estatinas concuerdan en demostrar que el tratamiento con estatinas produce grandes beneficios en eventos CV en pacientes con DM2⁴¹⁸. Según un metanálisis⁴¹⁸, las estatinas reducen la incidencia de MACE a 5 años en un 23% por cada 1 mmol/l de reducción del cLDL, independientemente del valor inicial del cLDL u otras características basales. El metanálisis de CTT indica, además, que las personas con DM2 van a tener una reducción relativa del riesgo comparable a la de los pacientes no diabéticos, pero como tienen un riesgo absoluto más alto, el beneficio absoluto será de mayor magnitud, lo que hace que el número de pacientes que es necesario tratar sea menor. Por lo tanto, las estatinas son el tratamiento de primera línea para reducir la concentración de cLDL y el riesgo de ECV⁴¹⁹.

La ezetimiba reduce el cLDL en ~24% y cuando se añade al tratamiento con estatinas, disminuye el riesgo de MACE³³. La reducción relativa del riesgo de MACE es proporcional al grado absoluto de reducción de cLDL, en concordancia con lo observado con las estatinas. El subgrupo de pacientes con DM del estudio IMPROVE-IT tuvo una tasa superior de MACE que los pacientes no diabéticos, tal como era previsible (el 46 frente al 31%, tasa de Kaplan-Meier a 7 años). La ezetimiba fue especialmente eficaz en los pacientes con DM, y produjo una reducción relativa del riesgo del 15% (IC95%, 6-22%) y una reducción absoluta del riesgo del 5,5%²⁹⁹.

Los inhibidores de la PCSK9 evolocumab y alirocumab reducen el cLDL en un ~60% y, cuando se añaden al tratamiento con estatinas, disminuyen el riesgo de MACE¹¹⁹. En el estudio FOURIER, la reducción relativa del riesgo de MACE fue similar en pacientes con y sin DM; no obstante, debido a que los pacientes diabéticos tienen un perfil de riesgo basal más elevado, la reducción absoluta del riesgo fue de mayor magnitud en los pacientes con DM (disminución absoluta del 2,7% en el riesgo de MACE en 3 años)²⁹⁷.

Es importante señalar que la concentración de cLDL alcanzada en el grupo de tratamiento con evolocumab fue de 0,8 mmol/l. El estudio ODYSSEY⁴²⁰ acaba de documentar beneficios parecidos en pacientes diabéticos con SCA.

Algunos estudios recientes han apuntado un aumento de la incidencia de DM en los pacientes tratados con estatinas²⁴⁷. Estas observaciones se han obtenido a partir de estudios con aleatorización mendeliana y estudios clínicos, y el efecto parece ser mayor en pacientes que ya tenían riesgo alto de DM (p. ej., pacientes prediabéticos). Este hallazgo no debe influir negativamente en la indicación del tratamiento, ya que los beneficios totales de la reducción de eventos CV contrarrestan el posible aumento de la incidencia de DM. En los ECA, la ezetimiba y los inhibidores de la PCSK9 no aumentaron el riesgo de DM²⁹⁷.

9.4.2.2. Triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Las modificaciones en el estilo de vida constituyen la primera opción para mejorar la dislipemia aterogénica debido a sus efectos multifacéticos. En la mayoría de los casos, la pérdida de peso es la medida más eficaz, ya que se asocia con un efecto muy pronunciado en los TG plasmáticos y la concentración de HDL, y a una discreta disminución del CT y el cLDL. La práctica de ejercicio aeróbico de intensidad de moderada a alta también produce efectos beneficiosos en el perfil lipídico, al reducir los TG y aumentar el cHDL. En cuanto a la dieta, además de la necesidad de eliminar la grasa trans, la evidencia disponible recomienda disminuir la ingesta de grasas saturadas y sustituirlas por grasas insaturadas, así como sustituir en la medida de lo posible los alimentos refinados ricos en almidón y azúcar por alimentos con fibra, como frutas, verduras y cereales integrales¹⁷⁹.

Los beneficios clínicos derivados del tratamiento de la dislipemia aterogénica (TG elevados y cHDL bajo) siguen en controversia. Los estudios FIELD y ACCORD no han podido demostrar un beneficio asociado con el tratamiento con fenofibrato sobre la tasa de MACE en las cohortes de pacientes diabéticos^{306,307}. En un análisis *post-hoc* del estudio FIELD, el fenofibrato redujo los eventos CV en un 27% en los pacientes con TG elevados (~2,3 mmol/l [200 mg/dl]) y cHDL bajo (número de pacientes que es necesario tratar = 23)⁴¹⁶. El estudio ACCORD confirmó estos resultados: los pacientes que tenían la concentración de TG en el tercio superior (~2,3 mmol/l [200 mg/dl]) y el cHDL en el tercio inferior (\leq 0,4 mmol/l [\leq 34 mg/dl]), que eran el 17% de todos los participantes, fueron los que se beneficiaron de añadir fenofibrato al tratamiento con estatinas³⁰⁶.

Recientemente, el seguimiento de los pacientes del estudio ACCORD ha documentado un efecto beneficioso del tratamiento con fenofibrato en las personas que tenían HTG y cHDL basal bajo⁴²¹. En concordancia con estos hallazgos, un metanálisis a partir de 11.590 pacientes con DM2 ha demostrado que el tratamiento con fibratos reduce significativamente el riesgo de IM no mortal en un 21%, pero no tiene efecto alguno en el riesgo de mortalidad total o mortalidad coronaria⁴²². Según los estudios de resultados con fibratos, la reducción del riesgo CV es proporcional al grado de reducción de colesterol no HDL⁵⁰.

En conjunto, los datos disponibles indican que los pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica pueden beneficiarse de la reducción de TG adicionalmente al tratamiento con estatinas³⁵⁴. El estudio PROMINENT que se encuentra en curso está explorando la eficacia del pemafibrato, un nuevo modulador del PPAR- α , para reducir la ECV en ~10.000 pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica que reciben tratamiento con estatinas^{317,423}.

Hay poca información sobre el beneficio de añadir ácidos grasos n-3 al tratamiento con estatinas de pacientes con HTG. El estudio REDUCE-IT ha examinado los efectos del etilo de icosapento (2 g, 2 veces al día) en los eventos CV de 8.179 pacientes con alto riesgo y HTG que estaban tomando estatinas.

Después de un seguimiento medio de 4,9 años, se produjo una reducción significativa del 25% en la variable principal combinada de muerte CV, IM no mortal, ACV no mortal, revascularización coronaria o angina inestable, que correspondía a una reducción absoluta del riesgo del 4,8%; este efecto se vio contrarrestado por un aumento del 1% en el riesgo absoluto de hospitalización por fibrilación o flutter auricular¹⁹⁴. El estudio STRENGTH está investigando el efecto de añadir ácidos grasos n-3 al tratamiento con estatinas en personas con riesgo CV alto que tienen HTG y una concentración baja de cHDL. El estudio ASCEND, con un diseño factorial 2 × 2, ha investigado el efecto del ácido acetilsalicílico y los suplementos de ácidos grasos n-3 en la prevención primaria de eventos CV de los pacientes diabéticos, aunque no específicamente con HTG. Tras un seguimiento medio de 7,4 años, no se observó un efecto significativo (HR = 0,97; IC95%, 0,87–1,08) en los MACE (IM no mortal, ACV no mortal, accidente isquémico transitorio [AIT] o muerte por causa vascular)^{329,424–426}.

9.4.3. Diabetes mellitus tipo 1

La DM1 se asocia con un riesgo de ECV alto, sobre todo en pacientes con microalbuminuria y enfermedad renal⁴²⁷. Hay evidencia concluyente que respalda el concepto de que la hiperglucemia acelera la aterosclerosis. La evidencia más reciente subraya la coexistencia frecuente del SMet con la DM1, lo que se conoce como diabetes doble, que aumenta aún más el riesgo CV⁴²⁸.

El perfil lipídico de las personas con DM1 y buen control glucémico es «supranormal» y se caracteriza por valores anormalmente bajos de TG y cLDL junto con cHDL en la franja superior de la normalidad o ligeramente elevado. Esto se debe a la administración subcutánea de insulina, que aumenta la actividad de la LPL en el tejido adiposo y el músculo esquelético y, consecuentemente, incrementa la tasa de renovación de partículas de VLDL⁴²⁹. Sin embargo, la composición de las partículas de HDL y LDL podría sufrir cambios aterogénicos.

Los datos coinciden en demostrar la eficacia de las estatinas en la prevención de los eventos CV y la reducción de la mortalidad CV de los pacientes diabéticos, sin diferencias entre sexos^{430,431}. Un metanálisis con 18.686 pacientes diabéticos ha demostrado que la reducción de cLDL secundaria al tratamiento con estatinas disminuye la mortalidad por cualquier causa en un 9% y la incidencia de MACE en un 21% por cada 1 mmol/l (40 mg/dl) de reducción de cLDL⁴¹⁸. Se han observado beneficios parecidos en pacientes con DM1 y DM2. En los pacientes diabéticos con SCA, el tratamiento intensivo con estatinas produjo una reducción de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad CV y redujo la progresión del ateroma⁴³².

9.4.4. Tratamiento de la dislipemia en mujeres embarazadas con diabetes

Hay pocas evidencias que permitan saber cuál es la edad óptima para iniciar el tratamiento con estatinas en los pacientes con DM1 o DM2 de inicio temprano. Las estatinas no están indicadas durante la gestación⁴³³, y deben evitarse en mujeres con DM1 o DM2 que estén considerando quedarse embarazadas. Es razonable retrasar el tratamiento con estatinas hasta los 30 años en las mujeres diabéticas asintomáticas menores de 30 años que no muestran evidencia de daño vascular ni microalbuminuria. A partir de los 30 años, el tratamiento con estatinas debe ser individualizado, teniendo en cuenta la concentración de cLDL y la existencia de microalbuminuria o daño en órganos diana.

Las recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias en la DM se muestran más adelante.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes con DM2 y riesgo muy alto ^c , se recomienda una reducción ≥ 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) ^{34,418,432}	I	A
En pacientes con DM2 y riesgo alto ^c , se recomienda una reducción ≥ 50% del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) ⁴¹⁸	I	A
Está recomendado el tratamiento con estatinas para pacientes con DM1 que tengan riesgo ^c alto o muy alto ⁴²⁷	I	A
Se debe considerar la intensificación del tratamiento con estatinas antes de prescribir un tratamiento combinado	Ila	C
Cuando no se pueda alcanzar el objetivo, se debe considerar la combinación de estatina con ezetimiba ^{33,299}	Ila	B
El tratamiento con estatinas no está recomendado para pacientes premenopáusicas con diabetes que consideren gestar o no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados	III	C
El tratamiento con estatinas se puede considerar para pacientes de edad ≤ 30 años con DM1 o DM2 que presenten evidencia de daño en órgano terminal o una concentración de cLDL > 2,5 mmol/l, siempre que no planeen gestar	Ilb	C

©ESC 2019

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase la tabla 6.

9.5. Pacientes con síndrome coronario agudo y pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea

Los pacientes que han sufrido un SCA recientemente tienen un riesgo alto de sufrir otros eventos CV. En estos pacientes, el control del perfil lipídico debe formar parte de una estrategia integral de control del riesgo que incluya modificaciones en el estilo de vida, control de los factores de riesgo y uso de fármacos cardioprotectores. Lo idóneo es que los pacientes se inscriban en un programa multidisciplinario de rehabilitación cardíaca para mejorar el control de los lípidos⁴³⁴ y la supervivencia global después del SCA⁴³⁵. A pesar de los reconocidos beneficios clínicos de reducir el cLDL en pacientes con SCA⁴³⁶, el grado de consecución de los objetivos de cLDL en estos pacientes sigue siendo subóptimo⁴³⁷.

9.5.1. Tratamiento hipolipemiante en pacientes con síndrome coronario agudo

La concentración de cLDL tiende a disminuir durante los primeros días del SCA, por lo que debe obtenerse el perfil lipídico lo antes posible después del ingreso. Los pacientes no deben estar en ayunas, ya que el ayuno tiene poco impacto en el cLDL¹⁰⁰. El tratamiento hipolipemiante debe iniciarse lo antes posible para mejorar la adherencia del paciente después del alta. Los lípidos deben reevaluarse 4–6 semanas después del SCA para valorar si se han alcanzado los objetivos terapéuticos y otros aspectos relacionados con la seguridad del tratamiento; en ese momento se puede ajustar la dosis de estatinas.

9.5.1.1. Estatinas. Los datos de los ECA y los metanálisis respaldan el uso sistemático del tratamiento precoz e intensivo con estatinas^{438–442}. Por lo tanto, se recomienda instaurar un tratamiento con estatinas a dosis altas para todos los pacientes con un SCA que no tomaban estatinas y no tienen contraindicaciones, independientemente de la concentración inicial de cLDL; la dosis debe dirigirse a alcanzar un valor de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)

o una reducción del cLDL del 50%. Para pacientes con episodios recurrentes en los primeros 2 años mientras recibían estatinas a la dosis máxima tolerada, se debe considerar un objetivo terapéutico < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl). Se recomienda aumentar la intensidad del tratamiento con estatinas para los pacientes que recibían un régimen de intensidad baja o moderada en el momento del SCA, excepto cuando haya antecedentes de intolerancia al tratamiento intensivo. Puede considerarse un tratamiento menos intensivo para pacientes con mayor riesgo de efectos adversos asociados con las estatinas (p. ej., pacientes mayores, pacientes con alteración de la función hepática o renal o aquellos en los que puede haber interacciones con tratamientos concomitantes que no pueden interrumpirse). El estudio SECUREPCI (*Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization*) ha evaluado el impacto del tratamiento periprocedimiento con 2 dosis de carga de atorvastatina (una dosis de 80 mg antes de una intervención coronaria percutánea [ICP] electiva y una dosis de 80 mg 24 h después de la ICP) en los MACE a los 30 días en 4.191 pacientes con SCA y tratamiento invasivo programado⁴⁴³. A las 24 h de la segunda dosis de carga, todos los pacientes recibieron 40 mg/día de atorvastatina. No se detectó un beneficio significativo del tratamiento en la población de estudio. En un análisis de subgrupo, se produjo un 28% de reducción del RR de MACE en los pacientes que se sometieron a ICP (el 65% del total). El beneficio fue incluso mayor (un 46% de reducción del RR) en un análisis *post-hoc* de 865 pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) sometidos a angioplastia primaria⁴⁴³. De acuerdo con la evidencia disponible, se recomienda instaurar un tratamiento con estatinas a dosis altas en los primeros 1-4 días de hospitalización por un SCA^{438–442}. Además, se debe considerar un pretratamiento corto con una estatina a dosis alta (o la dosis de carga para pacientes con tratamiento crónico) antes del procedimiento en la ICP electiva⁴⁴³.

9.5.1.2. Ezetimiba. En el estudio IMPROVE-IT, la adición de ezetimiba al tratamiento con estatina produjo un beneficio adicional en pacientes que han sufrido un SCA (el 6,4% de reducción del RR en las variables clínicas combinadas)³³. El beneficio clínico de añadir ezetimiba concordó entre todos los subgrupos de pacientes^{299,444} y se asoció con una reducción de los eventos CV totales⁴⁴⁵, ACV⁴⁴⁶ y tasa de rehospitalización⁴⁴⁷. Los pacientes que se beneficiaron más fueron los que tenían el riesgo aterotrombótico más alto (según la puntuación de riesgo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* [TIMI] para prevención secundaria)⁴⁴⁸. En otro estudio aleatorizado sin enmascaramiento en 1.734 pacientes con un SCA, la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas de intensidad moderada (2 mg de pitavastatina) no produjo un beneficio clínico, pero redujo la variable principal combinada (muerte, IM, ACV, angina inestable y revascularización por isquemia) durante los 3,9 años de seguimiento en pacientes con aumento de la absorción intestinal de colesterol (determinado por el aumento de sitosterol)⁴⁴⁹; es necesario confirmar este hallazgo.

9.5.1.3. Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9. Los resultados del estudio FOURIER, que incluyó a 27.564 pacientes con ECVAS, indican que la adición de evolocumab al tratamiento con estatinas (el 69% de los pacientes en régimen intensivo) redujo en un 15% el RR de la variable principal combinada durante un seguimiento de 2,2 años. Estos resultados fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con antecedentes de IM (el 81% del total)^{119,450}. Un subanálisis del estudio demostró que los pacientes que alcanzaban una concentración más baja de cLDL con el inhibidor de la PCSK9 eran los que tuvieron menor riesgo de sufrir MACE en el futuro⁴⁵¹. En el estudio ODYSSEY, que incluyó a 18.924 pacientes con un SCA reciente (entre 1 y 12 meses antes de la inclusión; media, 2,6 meses), la adición de alirocumab al tratamiento con estatinas (el 89% de los pacientes en régimen intensivo) también redujo en un 15% el RR de la variable principal combinada y la mortalidad por

cualquier causa durante un seguimiento de 2,8 años¹²⁰. No se documentaron efectos secundarios importantes ni otros aspectos relacionados con la seguridad en ninguno de estos 2 estudios. Todavía no se ha establecido en estudios de resultados cuál es el momento idóneo para iniciar el tratamiento con inhibidores de la PCSK9 después de un SCA; los análisis *post-hoc* del estudio FOURIER indican que, cuanto más precozmente se inicie el tratamiento tras el SCA, mayor es el beneficio. El estudio EVOPACS (*EVolocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes*) está investigando el beneficio de iniciar el tratamiento con inhibidores de la PCSK9 durante la fase aguda del SCA⁴⁵². De acuerdo con la evidencia disponible, se recomienda iniciar el tratamiento con los inhibidores de la PCSK9 en pacientes con SCA que no alcancen los objetivos de cLDL tras 4-6 semanas de tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada + ezetimiba (tabla 7). Se debe considerar añadir pronto (preferiblemente durante el ingreso) un inhibidor de la PCSK9 a los pacientes con un SCA que no hayan alcanzado el objetivo de cLDL pese a tomar estatinas a la dosis máxima tolerada y ezetimiba antes del evento CV.

9.5.1.4. Ácidos grasos poliinsaturados n-3. Los suplementos orales de PUFA n-3 altamente purificados redujeron la mortalidad de los supervivientes a un IM en un estudio italiano (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione* [GISSI-P]), pero no se ha demostrado beneficio clínico en estudios posteriores que usaban tratamientos contemporáneos de prevención secundaria. Los resultados de un metanálisis reciente indican que el tratamiento con PUFA n-3 no reduce la mortalidad, la incidencia de IM o los MACE en el subgrupo de pacientes con EC conocida⁴⁵³. Por consiguiente, no se puede recomendar el tratamiento sistemático con PUFA n-3.

9.5.1.5. Inhibidores de la proteína transportadora de los ésteres de colesterol. En 2007, un estudio prospectivo con más de 15.000 pacientes en alto riesgo tratados con torcetrapib (inhibidor de la CETP) no pudo demostrar ningún beneficio clínico, y produjo daño³³⁶. En 2012 y 2017, se investigó el efecto de, respectivamente, el dalcetrapib (en más de 30.000 pacientes con SCA reciente⁶⁵) y el evacetrapib (en más de 12.000 pacientes con riesgo alto⁶³); no se pudo demostrar beneficio clínico asociado con el tratamiento mediante ninguno de los 2 inhibidores de la CETP⁶⁵. Más recientemente, el estudio REVEAL investigó el anacetrapib en más de 30.000 pacientes con enfermedad aterosclerótica; se observó menor incidencia de MACE respecto al grupo de placebo después de 4 años, y no hubo problemas relacionados con la seguridad¹⁶⁴. A pesar de ello, no se solicitó la autorización para comercializar este fármaco.

9.5.2. Tratamiento hipolipemiente para pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea

En un metanálisis de 13 estudios aleatorizados con 3.341 pacientes, se ha demostrado que el pretratamiento de pacientes que nunca habían tomado estatinas (11 estudios) con una estatina a dosis alta (que variaba de más de 2 semanas hasta 1 única dosis) o usando una dosis de carga de una estatina en pacientes que recibían tratamiento crónico con estatinas disminuye el IM periprocedimiento y los eventos adversos a los 30 días de una ICP⁴⁵⁴. En todos los estudios excepto 1, la ICP se llevaba a cabo en el contexto de la angina estable o SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST). En un estudio realizado en el contexto de la ICP primaria de pacientes con IAMCEST, se produjo una mejora del flujo coronario⁴⁵⁵. Por lo tanto, se debe considerar sistemáticamente un pretratamiento corto o una dosis de carga (para pacientes con tratamiento crónico) con una estatina a dosis alta antes del procedimiento en la ICP electiva o en el SCASEST^{454,456,457}.

El pretratamiento con estatinas también es eficaz para reducir el riesgo de daño renal agudo por contraste después de una angiografía coronaria o una intervención⁴⁵⁸.

Las recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante para los pacientes con SCA y los pacientes sometidos a IPC se muestran más adelante.

Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante para pacientes con síndrome coronario agudo y riesgo muy alto

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda iniciar o continuar precozmente tras el ingreso el tratamiento con dosis altas de estatinas para todos los pacientes con SCA sin contraindicación o historia de intolerancia, independientemente del valor inicial de cLDL ^{438,440,442}	I	A
Se debe reevaluar los lípidos 4-6 semanas después del SCA para determinar si se ha alcanzado una reducción ≥ 50% del valor basal y el objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). Se debe valorar si existe algún problema relacionado con la seguridad y se debe ajustar la dosis de acuerdo con los resultados	IIa	C
Se recomienda combinar con ezetimiba cuando no se pueda alcanzar el objetivo de cLDL después de 4-6 semanas de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina ³³	I	B
Se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9 cuando no se pueda alcanzar el objetivo de cLDL después de 4-6 semanas de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba ^{119,120}	I	B
Para los pacientes con intolerancia confirmada a las estatinas o que las tienen contraindicadas, se debe considerar el tratamiento con ezetimiba	IIa	C
Para los pacientes que han tenido un SCA y no cumplen el objetivo de cLDL a pesar del tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada y ezetimiba, se debe considerar añadir un inhibidor de la PCSK9 precozmente tras el episodio isquémico (si es posible, durante la hospitalización por SCA)	IIa	C

©ESC 2019

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante para pacientes con síndrome coronario agudo y riesgo muy alto que se someten a intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar sistemáticamente el pretratamiento corto o una dosis de carga (en el contexto de un tratamiento crónico) con dosis altas de estatinas en pacientes que se someten a una ICP electiva o por SCA ^{443,454,456}	IIa	B

©ESC 2019

ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9.6. Accidente cerebrovascular

La etiología del ictus es heterogénea e incluye la tromboembolia cardiaca (asociada frecuentemente con fibrilación auricular o causas desconocidas), la aterosclerosis y la tromboembolia carotídea y aórtica proximal, la enfermedad cerebrovascular de vasos pequeños y la hemorragia intracraneal (incluidas las hemorragias intracerebral y subaracnoidea). La dislipemia tiene un papel variable en la patogenia del ictus según su etiología específica. La relación entre la dislipemia y los eventos aterotrombóticos, como el ACV isquémico y el AIT, está bien establecida, mientras que la asociación de la dislipemia con otros tipos de ACV no está clara. A pesar de ello, es sumamente importante controlar otros factores etiológicos, como la hipertensión.

Después de un ACV o un AIT, los pacientes no solo están en riesgo de sufrir episodios cerebrovasculares recurrentes, sino también MACE, incluido el IM. El tratamiento de prevención secundaria con estatinas reduce el riesgo de ACV recurrente (en un 12% por cada 1 mmol/l de reducción de cLDL), IM y muerte vascular^{459,460}. El pretratamiento con estatinas en el inicio de un AIT se ha asociado con reducción del riesgo de ACV precoz recurrente en pacientes con estenosis carotídea en un análisis agrupado de datos, lo que respalda el inicio precoz del tratamiento con estatinas tras un ACV^{460–462}. No obstante, el tratamiento con estatinas podría producir un pequeño aumento del riesgo de ACV hemorrágico, aunque la evidencia que respalda este riesgo no está bien establecida^{34,36,251,252}.

Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica de pacientes con accidente cerebrovascular previo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular isquémico o AIT tienen riesgo muy alto de ECVAS, especialmente recurrencia del accidente cerebrovascular isquémico, por lo que se recomienda tratamiento hipolipemiante intensivo ^{459,460}	I	A

©ESC 2019

AIT: accidente isquémico transitorio; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9.7. Insuficiencia cardiaca y valvulopatías

9.7.1. Prevención de la insuficiencia cardiaca incidental en pacientes con cardiopatía isquémica

La reducción de la concentración de cLDL mediante el tratamiento con estatinas disminuye la insuficiencia cardiaca (IC) incidental en pacientes con EC (EC estable o una historia clínica de SCA) sin IC previa. Esta asociación se ha demostrado de manera consistente en ECA que han comparado el efecto de las estatinas frente a otros tratamientos^{463,464}, así como el efecto de un régimen farmacológico intensivo frente a otro de menor intensidad^{465–468}. Un metanálisis de ECA de prevención primaria y secundaria con estatinas ha demostrado que las estatinas producen una discreta reducción (10%) de primeras hospitalizaciones por IC no mortal, pero no tuvieron efecto en la mortalidad por IC durante el periodo del ECA⁴⁶⁹. No está probado que las estatinas puedan prevenir la IC de causa no isquémica.

9.7.2. Insuficiencia cardiaca crónica

Dos grandes ECA^{466,470} que incluían fundamentalmente a pacientes con IC sistólica, así como un metanálisis de 24 ECA, han demostrado que el tratamiento con estatinas no reduce la mortalidad CV ni los ACV⁴⁷¹; en un análisis de datos agrupados de los estudios CORONA (*Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*) y GISSI-HF se ha observado una disminución de la tasa de hospitalizaciones por IC^{218,471} y una pequeña reducción de los IM⁴⁷². De acuerdo con la evidencia disponible, no está recomendado el tratamiento sistemático con estatinas para pacientes con IC que no tengan otras indicaciones (p. ej., EC). Debido a que no hay evidencia de daño asociado con las estatinas después de la aparición de IC, no es necesario interrumpir el tratamiento de los pacientes que ya las estaban tomando.

No hay evidencia sobre el efecto de los inhibidores de la PCSK9 en los pacientes con IC crónica. En los estudios FOURIER¹¹⁹ y ODYSSEY¹²⁰, los inhibidores de la PCSK9 en pacientes con ECVAS o un SCA no redujeron el riesgo de hospitalización por IC. En el estudio BIOSTAT-CHF (*BIOlogy Study to Tailored Treatment in*

Chronic Heart Failure), realizado con 2.174 pacientes que tenían un empeoramiento de la IC, el análisis multivariante reveló asociaciones lineales positivas entre la concentración de PCSK9 y el riesgo de mortalidad y entre la concentración de PCSK9 y la variable combinada de mortalidad y hospitalización por IC no programada⁴⁷³. También se observó una asociación negativa entre volumen de LDLR y mortalidad, lo que indica una posible asociación entre el eje PCSK9-LDLR y los resultados clínicos en pacientes con IC que merece estudio^{473,474}.

Según los resultados del estudio GISSI-HF, el tratamiento con PUFA n-3 (1 g, 1 vez al día) reduce en un 9% el riesgo relativo de mortalidad de los pacientes con IC crónica⁴⁷⁵.

9.7.3. Valvulopatías

La estenosis aórtica aumenta el riesgo de eventos CV y mortalidad y suele coexistir con la ECVAS.

Los estudios con aleatorización mendeliana indican una asociación entre las concentraciones persistentemente altas de cLDL⁴⁷⁶ y Lp(a)⁴⁷⁷ y la estenosis aórtica incidental; esta asociación coincide con las observaciones previas de estudios no controlados que mostraban efectos beneficiosos en la progresión de la estenosis aórtica derivados del tratamiento hipolipemiente intensivo⁴⁷⁸. No obstante, esto no se ha confirmado en ECA^{266,479–481} ni en metanálisis de estudios observacionales o aleatorizados^{482,483}. Tres ECA de discreto tamaño^{479–481} y un estudio clínico de gran tamaño (SEAS, con 1.873 pacientes, 40 mg de simvastatina + 10 mg de ezetimiba o placebo)²⁶⁶ no han podido demostrar una reducción en la progresión de la estenosis aórtica o los eventos relacionados en pacientes con estenosis aórtica de leve a moderada. En un análisis *post-hoc* del estudio SEAS, la eficacia del tratamiento hipolipemiente para prevenir la progresión de la estenosis aórtica aumentó en los pacientes que tenían la concentración de cLDL previa al tratamiento más alta y la velocidad pico del jet aórtico más baja (es decir, estenosis basales más leves)⁴⁸⁴. Del mismo modo, según los análisis *post-hoc* de 3 ECA (los estudios TNT [Treating to New Targets], IDEAL [Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-lowering] y SPARCL [Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels]), el tratamiento con dosis altas de estatina frente a las dosis habituales o placebo no tuvo impacto en la incidencia de estenosis valvular aórtica en pacientes sin estenosis aórtica conocida⁴⁸⁵. En un pequeño estudio observacional⁴⁸⁶, el tratamiento con estatinas mejoró los resultados en los pacientes que se sometían a reemplazo percutáneo de la válvula aórtica.

La esclerosis valvular aórtica (calcificación de las valvas aórticas con movilidad conservada y ausencia de gradiente significativo de presión transvalvular) se asocia con un riesgo aumentado de EC incluso en ausencia de un perfil de riesgo. En estos pacientes, el beneficio de las estatinas para la progresión de la enfermedad aórtica y la EC aun no se ha establecido⁴⁸⁷.

Las recomendaciones del tratamiento hipolipemiente en pacientes con IC y valvulopatías se muestran más adelante.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en la insuficiencia cardíaca crónica y las valvulopatías

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
No se recomienda el tratamiento hipolipemiente para los pacientes con IC en ausencia de otras indicaciones ^{466,470}	III	A
No se recomienda el tratamiento hipolipemiente para los pacientes con estenosis valvular aórtica sin EC para disminuir la progresión de la estenosis en ausencia de otras indicaciones ^{266,479–481}	III	A

©ESC 2019

EC: enfermedad coronaria; IC: insuficiencia cardíaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9.8. Enfermedad renal crónica

La ERC se define como alteraciones de la función o la estructura renal de evolución > 3 meses con implicaciones para la salud. La ERC se puede clasificar según la causa, la TFG y el grado de albuminuria⁴⁸⁸. En la población general, la disminución de la TFG se asocia con un riesgo aumentado de ERC independientemente de otros factores de riesgo CV^{489–492}. Los pacientes con ERC tienen un riesgo más alto de ECVAS y cardiopatía estructural⁴⁹². Los pacientes con ERC y ECV establecida tienen una tasa de mortalidad mucho mayor que los pacientes con ECV y función renal normal⁴⁹³. Por lo tanto, se considera a los pacientes con ERC en riesgo alto (ERC en fase 3) o incluso muy alto (ERC en fases 4-5 o en diálisis), por lo que no es necesario utilizar modelos de cálculo del riesgo para estos pacientes.

9.8.1. Perfil lipoproteínico en la enfermedad renal crónica

En las fases iniciales de la ERC, los TG están elevados y el cHDL está bajo. En la subclase de LDL se observa un exceso de partículas pequeñas y densas. Los estudios indican que el riñón tiene un papel en el catabolismo de la Lp(a), y la concentración de Lp(a) aumenta cuando hay enfermedad renal. Este tipo de trastornos adquiridos puede revertirse con trasplante cardíaco o tras la remisión de la nefrosis.

9.8.2. Evidencia de la reducción del riesgo mediante el tratamiento con estatinas para pacientes con enfermedad renal crónica

En el estudio 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), que incluyó una cohorte de 1.200 pacientes con DM que estaban en hemodiálisis, la atorvastatina no tuvo un efecto positivo en la variable principal combinada de ECV²²⁰. Los resultados del estudio AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), que incluyó a 2.776 pacientes en hemodiálisis, fueron similares²²¹.

En el estudio SHARP²²², el tratamiento combinado con simvastatina y ezetimiba disminuyó el riesgo de eventos ateroscleróticos mayores (muerte coronaria, IM, ACV no hemorrágico o cualquier tipo de revascularización) comparado con placebo en pacientes con ERC en fases 3A-5. Este estudio no tenía la suficiente potencia para evaluar por separado los efectos en las variables principales de los pacientes que estaban en diálisis y de los que no. Aunque el tratamiento con estatinas es claramente eficaz en los pacientes con ERC de leve a moderada, los resultados de los 3 ECA (4D, AURORA y SHARP) no han aportado una evidencia estadística sólida que indicara que el tratamiento con estatinas fuera más efectivo en la ERC más avanzada, sobre todo en los pacientes en diálisis. Combinando los resultados de los 3 ECA sobre ERC con los datos de otros estudios clínicos, los investigadores del CTT han encontrado que incluso ajustando por las diferencias sobre el cLDL observadas en los pacientes con ERC más avanzada (menor reducción) y por las diferencias en las definiciones de los resultados, el efecto beneficioso en eventos ateroscleróticos mayores disminuye a medida que disminuye la TFGe (con poca evidencia de beneficio en los pacientes en diálisis)²¹⁴. Esta disminución de la eficacia del tratamiento al empeorar la TFG implica que, al menos entre los pacientes que no están en diálisis, es necesario usar tratamientos hipolipemiantes de mayor intensidad para alcanzar el mismo beneficio.

9.8.3. Seguridad del control de lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica

Los aspectos relacionados con la seguridad y el ajuste de la dosis son importantes en las fases avanzadas de la ERC (fases 3-5), ya que los eventos adversos suelen estar relacionados con las dosis

y se deben a un aumento de la concentración sanguínea del compuesto. Es preferible utilizar pautas y dosis que se han demostrado beneficiosas en los ECA realizados específicamente en este tipo de pacientes⁴⁹⁴; no obstante, el metanálisis del CTT indica que el objetivo debe ser lograr la mayor reducción absoluta de cLDL que sea posible y segura, al igual que en los pacientes sin ERC. Aunque no ha habido problemas relacionados con la seguridad en los estudios 4 D, AURORA y SHARP, hay que tener especial precaución con las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4, ya que pueden producir efectos adversos por interacciones farmacológicas.

La organización KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) ha elaborado una guía de práctica clínica actualizada para el tratamiento de la dislipemia en los pacientes con ERC⁴⁹⁴. Las recomendaciones que se presentan más adelante están en línea con esa guía, pero prestando especial interés en los pacientes con riesgo alto o muy alto de ECV.

Recomendaciones sobre el tratamiento de los lípidos para pacientes con enfermedad renal crónica de moderada a grave (fase 3-5 según la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*).

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que los pacientes con ERC en fase 3-5 ^c según la <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> sean considerados como en riesgo alto o muy alto de ECVAS ⁴⁸⁹⁻⁴⁹³	I	A
Está indicado el uso de estatinas o la combinación de estatina y ezetimiba para pacientes con ERC en fase 3-5 no dependientes de diálisis ^{214,222,495,496}	I	A
Los pacientes que ya toman estatinas, ezetimiba o una combinación de ambas en el momento de iniciar la diálisis deben continuar con el tratamiento, sobre todo si hay ECVAS	IIa	C
No se debe iniciar el tratamiento con estatinas para pacientes con ERC dependientes de diálisis que no tengan ECVAS ^{220,221}	III	A

©ESC 2019

ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cDefinido como TFGe < 60 ml/min/1,73 m² en 2 determinaciones independientes separadas más de 3 meses.

9.9. Trasplante

Las alteraciones lipídicas son frecuentes en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido y aumentan la predisposición a contraer ECVAS y vasculopatía arterial del trasplante, lo que favorece la aparición de eventos vasculares graves⁴⁹⁷⁻⁵⁰¹. Se puede determinar el riesgo de ECVAS de los pacientes con ERC que se someten a trasplante renal por el aumento del riesgo de la propia ERC.

Los regímenes inmunosupresores también tienen importantes efectos adversos en el metabolismo de los lípidos, aumentando las concentraciones de CT, VLDL y TG, así como el tamaño y la densidad de las partículas de LDL. Estos efectos pueden variar según el fármaco inmunosupresor^{497,498,502-506}.

El tratamiento de la dislipemia para los pacientes trasplantados es parecido al que se recomienda para los pacientes con riesgo alto o muy alto de ECVAS, aunque es preciso prestar mayor atención a las causas de la dislipemia y los posibles efectos secundarios derivados de las interacciones farmacológicas (véase más adelante las recomendaciones sobre el tratamiento de las dislipemias para pacientes trasplantados).

No se conoce la eficacia clínica del tratamiento con estatinas en pacientes con trasplante renal debido a que no se han realizado

ECA en esta población. Se ha publicado una revisión sistemática sobre el beneficio y el daño de las estatinas en pacientes con un trasplante renal funcional a partir de los datos de 3.465 pacientes sin EC procedentes de 22 estudios. Los autores concluyen que las estatinas podrían reducir los eventos CV, pero es necesario confirmarlo en estudios adicionales²⁵³. Puede ser adecuado extrapolar la evidencia de beneficio de las estatinas obtenida en los pacientes con una reducción moderada de la TFG a los pacientes con trasplante renal funcional con riesgo de ECV²¹⁴.

Hay que tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas, especialmente con la ciclosporina, que se metaboliza por la vía del CYP3A4 y puede aumentar la exposición sistémica a la estatina y el riesgo de miopatía. La ciclosporina aumenta la concentración sanguínea de todas las estatinas.

La fluvastatina, la pravastatina, la pitavastatina y la rosuvastatina se metabolizan por otras vías diferentes y tienen menor potencial de interacción⁵⁰⁷.

El tacrolimus también se metaboliza por la vía del CYP3A4, pero tiene menos capacidad de interacción con las estatinas que la ciclosporina. Siempre que sea posible, se debe evitar el uso de otros fármacos que influyan en la actividad de la CYP3A4, o utilizarlos con extrema precaución, para pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina y estatinas.

En pacientes dislipémicos trasplantados que no toleran las estatinas, puede considerarse la prescripción de ezetimiba como alternativa o en combinación con las estatinas⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹. No se dispone de datos sobre resultados clínicos de este fármaco, por lo que deberá reservarse como tratamiento de segunda línea. La ciclosporina puede inducir un aumento de 2 a 12 veces en la concentración de ezetimiba.

Se debe tener precaución con el uso de fibratos, ya que pueden bajar las concentraciones de ciclosporina y causar miopatía. En caso de utilizar combinaciones de fibratos y estatinas, se actuará con extrema precaución. La colestiramina no es efectiva como tratamiento único en pacientes con trasplante de corazón y puede reducir la absorción de los inmunosupresores, aunque este efecto se minimiza con la administración separada.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia para pacientes trasplantados

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar las estatinas como fármacos de primera línea para los pacientes trasplantados. Se debe iniciar el tratamiento a dosis bajas e ir aumentándolas con precaución vigilando las interacciones farmacológicas, sobre todo en pacientes con ciclosporina ⁵⁰⁷	IIa	B
Para pacientes que no toleran las estatinas o con dislipemia significativa a pesar del tratamiento con estatinas a la máxima dosis tolerada, se puede considerar un tratamiento alternativo o adicional con ezetimiba	IIb	C

©ESC 2019

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9.10. Enfermedad arterial periférica

La EAP puede afectar a distintos lechos vasculares, como las arterias carótidas, vertebral, de las extremidades superiores, mesentérica, renales y de las extremidades inferiores. La aorta suele estar incluida en este término⁵¹⁰. La EAP es una manifestación frecuente de la aterosclerosis y los pacientes con EAP tienen un riesgo elevado de sufrir eventos coronarios; la EAP es un factor independiente de riesgo de IM y muerte CV^{510,511}. Los pacientes con

EAP tienen un riesgo muy alto y se debe tratarlos siguiendo las recomendaciones de la [tabla 7](#). Este elevado riesgo CV ha llevado a incluir la EAP en la lista de entidades de «riesgo equivalente» para las que son necesarias medidas terapéuticas de prevención secundaria (véase más adelante las recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiente para pacientes con EAP, incluida la enfermedad arterial). Sin embargo, a pesar del alto riesgo de morbimortalidad CV, el tratamiento de los pacientes con EAP no suele ser adecuado, comparado con el de los pacientes con EC⁵¹¹.

9.10.1. Enfermedad arterial de extremidades inferiores

Un ITB bajo (< 0,90) es diagnóstico de enfermedad arterial de las extremidades inferiores. Tanto un ITB bajo (< 0,90) como uno alto (> 1,40, relacionado con la rigidez arterial) es un predictor de morbimortalidad CV. El tratamiento hipocolesterolemizante disminuye el riesgo de eventos CV isquémicos y el empeoramiento de la claudicación y mejora la capacidad para caminar. En cuanto a los eventos cardíacos, una revisión sistemática de 18 estudios clínicos, con más de 10.000 pacientes que tenían una concentración de colesterol entre normal y elevada, ha documentado que el tratamiento hipolipemiente de los pacientes con aterosclerosis de extremidades inferiores se asociaba con una reducción del 20% de los eventos CV totales, junto con una reducción no significativa del 14% de la mortalidad por cualquier causa⁵¹². Según datos del *Heart Protection Study*, el tratamiento con estatinas redujo en un 16% la necesidad de revascularización no coronaria⁵¹³.

Los inhibidores de la PCSK9 han reducido los eventos CV en pacientes con EAP. En un análisis de subgrupos del estudio FOURIER, el evolocumab redujo significativamente la variable principal en pacientes con EAP⁵¹⁴. La EAP se asoció con un mayor beneficio clínico (la reducción del riesgo absoluto de la variable principal fue del 3,5% en pacientes con EAP frente al 1,6% en pacientes sin EAP). El evolocumab también redujo el riesgo de eventos adversos mayores en las extremidades en un 42%, independientemente de la presencia de EAP. En el estudio FIELD, el fenofibrato redujo el riesgo de amputaciones, sobre todo amputaciones menores sin enfermedad conocida de vasos grandes, probablemente por mecanismos no relacionados con su efecto hipolipemiente⁵¹⁵.

9.10.2. Enfermedad carotídea

No hay estudios aleatorizados que hayan probado el efecto de los tratamientos hipolipemiantes en la incidencia de eventos CV en pacientes con enfermedad carotídea sin eventos CV previos; no obstante, el tratamiento hipolipemiente ha disminuido los ACV en numerosos estudios. En un metanálisis de ECA con más de 90.000 pacientes, se ha documentado que el tratamiento con estatinas reduce hasta en un 21% la incidencia de todos los ictus en diferentes poblaciones y que este efecto se debe fundamentalmente al grado de reducción del cLDL⁴⁶⁰.

9.10.3. Retinopatía vascular

Los cambios ateroscleróticos de las arterias de la retina se correlacionan con las concentraciones de CT, cLDL, TG y apoB y también con la EC⁵¹⁶. El fenofibrato disminuye la progresión de la retinopatía diabética^{517,518}.

9.10.4. Prevención secundaria en pacientes con aneurisma aórtico abdominal

El aneurisma aórtico abdominal es una entidad de riesgo equivalente y se asocia con la edad, el sexo masculino, los

antecedentes personales de ECV, consumo de tabaco, hipertensión y dislipemia⁵¹⁹. Por el contrario, los pacientes diabéticos tienen un riesgo disminuido.

Actualmente no hay estudios clínicos sobre la reducción del riesgo CV con el tratamiento hipolipemiente en pacientes afectados por esta entidad. Las revisiones sistemáticas⁵²⁰, que en su mayoría se basan en estudios retrospectivos no aleatorizados, han documentado que no hay evidencia concluyente sobre el efecto de las estatinas en la reducción de la morbimortalidad CV perioperatoria. En un ECA que ha comparado la atorvastatina (20 mg) con placebo, la variable combinada de muerte cardíaca, IM, ACV y angina inestable se redujo significativamente en 100 pacientes sometidos a cirugía de revascularización no cardíaca, incluida la reparación del aneurisma aórtico abdominal⁵²¹. En otro estudio clínico a doble ciego y controlado con placebo, con 497 pacientes sometidos a cirugía vascular, el tratamiento perioperatorio con fluvastatina (80 mg/día) se asoció con una mejora de los resultados cardíacos posoperatorios⁵²².

9.10.5. Aterosclerosis renovascular

Aunque el tratamiento hipolipemiente no se ha probado nunca en un ECA sobre pacientes con aterosclerosis renovascular, un estudio poblacional reciente ha demostrado que los pacientes mayores de 65 años con aterosclerosis renovascular que tomaban estatinas tenían un riesgo de la variable combinada cardiorenal primaria (IM, ACV, IC, insuficiencia renal aguda, diálisis y muerte) significativamente menor que quienes no las tomaban⁵²³.

Recomendaciones sobre fármacos hipolipemiantes para pacientes con enfermedad arterial periférica (incluida la enfermedad carotídea)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Está indicado el tratamiento hipolipemiente, incluidas las estatinas a la dosis máxima tolerada con ezetimiba o un inhibidor de la PCSK9 cuando sea necesario, para reducir el riesgo de ECVAS en pacientes con EAP ^{512,524}	I	A

©ESC 2019

EAP: enfermedad arterial periférica; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9.11. Otras poblaciones específicas con riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Por lo general, los efectos de los tratamientos hipolipemiantes se pueden determinar por el riesgo absoluto de ECVAS y la reducción alcanzada en la concentración de cLDL; por lo tanto, es importante identificar y tratar a todas las personas con riesgo de ECVAS. En unos pocos grupos específicos de pacientes, la enfermedad subyacente confiere un riesgo aumentado y los tratamientos estándar pueden producir por sí mismos una dislipemia que contribuya al riesgo de ECVAS. Estos grupos son: *a*) pacientes con enfermedad inflamatoria inmunomediada crónica; *b*) pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y *c*) pacientes con trastornos mentales graves. Los principios del tratamiento son los mismos para todos los grupos de pacientes, pero también debe dirigirse a aspectos específicos relacionados con la dislipemia individual y la seguridad farmacológica. En el material adicional se ofrece información más detallada sobre este particular.

10. INFLAMACIÓN

Los avances recientes en investigación básica han establecido el papel fundamental que desempeña la inflamación crónica de baja

intensidad en todas las fases de desarrollo de la aterosclerosis, desde el inicio y la progresión de la enfermedad hasta, finalmente, la rotura de la placa que causa las complicaciones trombóticas. Las interacciones celulares y moleculares implicadas en la aterogénesis son esencialmente las mismas que las que existen en las enfermedades inflamatorias y fibroproliferativas crónicas, incluida la artritis reumatoide (AR), la glomeruloesclerosis y la fibrosis pulmonar⁵²⁵. Durante el proceso de aterosclerosis, se han identificado casi todos los tipos celulares del sistema inmunoinflamatorio, como macrófagos y linfocitos T y B, y diversas citocinas y quimiocinas proinflamatorias y antiinflamatorias⁵²⁶.

Es interesante señalar que la acumulación de colesterol en las células desencadena una respuesta del inflammasoma que pone en marcha la producción de interleucina (IL)1 beta y otros mediadores inflamatorios. Numerosos estudios realizados a partir de modelos animales con delección genética (animales *knockout*) han demostrado que tanto la inflamación como el sistema inmunitario desempeñan un papel crítico en la aterogénesis⁵²⁷.

Se ha identificado un gran número de proteínas que se expresan en la fase aguda del proceso inflamatorio, y diversos estudios clínicos han demostrado que la proteína C reactiva⁵²⁸ es el marcador sérico de inflamación más útil, a pesar de su baja especificidad para discriminar un proceso inflamatorio concreto, como la aterosclerosis. La prueba diagnóstica de proteína C reactiva de alta sensibilidad se ha desarrollado para detectar una concentración muy baja de proteína, lo que permite una medición más precisa y exacta del grado de inflamación crónica que la prueba estándar⁵²⁹. Esta herramienta diagnóstica solo difiere del método estándar en el intervalo de concentraciones de proteína C reactiva que puede detectar. Diversos estudios han demostrado que la concentración elevada de proteína C reactiva de alta sensibilidad en la sangre se asocia con mayor riesgo de eventos CV, por lo que se podría usar para predecir resultados clínicos independientemente de la concentración de colesterol^{530,531}. No obstante, otros estudios no han podido establecer ninguna relación entre la inflamación crónica de baja intensidad, detectada a partir de un aumento de la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad, y el aumento del riesgo CV^{532–535}. Los estudios genéticos llevados a cabo con grandes cohortes de población tampoco han podido demostrar que el aumento crónico de la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad aumente el riesgo de eventos ateroscleróticos⁵³⁶. A pesar de ello, algunas guías han añadido la proteína C reactiva de alta sensibilidad a los factores de riesgo tradicionales para mejorar la información sobre el pronóstico, sobre todo en pacientes con riesgo intermedio^{537,538}.

Se ha demostrado que las estatinas reducen la secreción de proteína C reactiva por los hepatocitos⁵³⁹, y algunos ensayos clínicos y análisis *post-hoc* han encontrado una asociación entre los efectos beneficiosos del tratamiento con estatinas y la reducción de colesterol y la inflamación^{540–544}. El ensayo clínico *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER)⁵⁴² ha demostrado que el tratamiento con estatinas en la prevención primaria de personas con elevación crónica de proteína C reactiva (> 2 mg/l) reduce significativamente los eventos CV⁵⁴⁵. Es importante señalar que otros fármacos hipolipemiantes, como la ezetimiba y más recientemente los inhibidores de la PCSK9, disminuyen significativamente los eventos CV cuando se añaden al tratamiento con estatinas, a pesar de que no se modifique la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad^{546,547}.

El estudio CANTOS (*Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*)⁵⁴⁸ ha demostrado que la administración del anticuerpo anti-IL-1β canakinumab en pacientes con IM previo que presentan elevación crónica de proteína C reactiva de alta sensibilidad pese a recibir tratamiento médico óptimo que incluía estatinas, fue capaz de reducir, de manera dependiente de la dosis, la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad y la tasa

de episodios CV recurrentes comparado con el placebo, independientemente del efecto hipolipemiente alcanzado. Como cabía esperar, el tratamiento con canakinumab aumentó ligeramente el riesgo de infecciones graves y mortales. Se trata del primer estudio que subraya la existencia de una correlación positiva entre la disminución de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la reducción del riesgo CV⁵⁴⁸. No obstante, la FDA no ha aprobado el uso de canakinumab para reducir el riesgo CV basándose en los resultados del estudio CANTOS. Debido a que el tratamiento con canakinumab no se ha comparado directamente con los inhibidores de la PCSK9 o la ezetimiba añadidos a las estatinas, sigue sin conocerse si persiste un riesgo residual en pacientes con proteína C reactiva de alta sensibilidad elevada; tampoco se sabe si los pacientes con cLDL muy bajo se pueden beneficiar del tratamiento con inhibidores de la IL-1β u otros fármacos antiinflamatorios. Además, todos los fármacos hipolipemiantes actualmente recomendados, incluidos los inhibidores de la PCSK9, han demostrado efectos beneficiosos en la composición de la placa aterosclerótica y la regresión del volumen de placa; todavía no se dispone de resultados similares con los tratamientos antiinflamatorios. El estudio CIRT (*Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*)⁵⁴⁹ ha aleatorizado a 7.000 pacientes con EC estable a recibir una dosis muy baja de metotrexato (10 mg semanales), un régimen antiinflamatorio de eficacia probada que disminuye la concentración de factor de necrosis tumoral (TNF), IL6 y proteína C reactiva y que se usa ampliamente para el tratamiento de la AR, o placebo. El estudio tuvo que interrumpirse prematuramente por futilidad. Es importante señalar que el tratamiento con metotrexato no tuvo efecto alguno en la concentración de IL6 y proteína C reactiva de alta sensibilidad, lo que podría explicar los resultados neutros del estudio⁵⁵⁰. De acuerdo con la evidencia actualmente disponible, no se puede hacer ninguna recomendación nueva sobre el uso de fármacos antiinflamatorios⁵⁵¹.

11. DETERMINACIÓN DE LÍPIDOS Y ENZIMAS DE PACIENTES CON TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

Hay poca evidencia sobre qué tipo de pruebas se debe realizar para la determinación de lípidos de los pacientes con tratamiento hipolipemiente. Lo mismo ocurre con las pruebas para determinar una posible toxicidad, como la ALT y la CK. Las recomendaciones emanan del consenso general, más que de pautas basadas en la evidencia.

La respuesta terapéutica se puede valorar a las 6–8 semanas tras el inicio del tratamiento, pero la respuesta a los cambios en el estilo de vida puede llevar más tiempo. Como norma general, la analítica de seguimiento tiene lugar a los 6–12 meses, aunque el plazo suele ser arbitrario. Como mínimo se debe determinar el cLDL, pero las decisiones para la atención al paciente probablemente serán más acertadas si se dispone de un perfil lipídico completo que incluya cHDL y TG. También debe analizarse el colesterol no HDL o la apoB y usarlos como dianas terapéuticas secundarias.

Una cuestión diferente es el impacto que tiene la monitorización periódica de los lípidos en la adherencia del paciente a los cambios en el estilo de vida y al régimen farmacológico, como se ha observado en una serie de estudios. No está claro si las analíticas son el único aspecto clave en la adherencia o si intervienen otros, como el nivel educativo del paciente, el contacto regular y la evaluación de seguimiento.

Se aconseja realizar analíticas sanguíneas de seguridad que incluyan una determinación basal de ALT y CK desde el momento en que se inicia un tratamiento hipolipemiente, para identificar a los pocos pacientes que tendrán contraindicado el tratamiento. Se debe determinar la CK de los pacientes con riesgo alto de miopatía, sobre todo ancianos con comorbilidades y pacientes con síntomas

Tabla 13

Resumen de las recomendaciones sobre monitorización de lípidos y enzimas en pacientes, antes y durante el tratamiento hipolipemiante

Pruebas lipídicas
<i>¿Con qué frecuencia se debe medir los lípidos?</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Antes de iniciar el tratamiento con fármacos hipolipemiantes, se debe realizar al menos 2 determinaciones separadas 1-2 semanas, excepto en condiciones en que se recomienda un tratamiento farmacológico concomitante, como el SCA y los pacientes con riesgo muy alto
<i>¿Con qué frecuencia se debe medir los lípidos después de iniciar el tratamiento hipolipemiante?</i>
<ul style="list-style-type: none"> • A las 8 (\pm 4) semanas de iniciar el tratamiento. • A las 8 (\pm 4) semanas del ajuste de dosis para conseguir unos valores que estén dentro de la franja objetivo
<i>¿Con qué frecuencia se debe medir los lípidos una vez que el paciente ha alcanzado el objetivo de lípidos óptimo?</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Anualmente (excepto si hay problemas de adherencia u otros motivos específicos que justifiquen revisiones más frecuentes)
Monitorización de las enzimas hepáticas y musculares
<i>¿Con qué frecuencia se debe medir las enzimas hepáticas (ALT) de los pacientes que reciben tratamiento hipolipemiante?</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Antes del tratamiento. • Una vez, a las 8-12 semanas de iniciar el tratamiento o aumentar la dosis. • No se recomienda el control sistemático de ALT durante el tratamiento hipolipemiante ulterior, excepto si aparecen síntomas que indiquen enfermedad hepática. Durante el tratamiento con fibratos, se recomienda el control de ALT
<i>¿Qué hay que hacer si tiene aumentadas las enzimas hepáticas una persona que recibe fármacos hipolipemiantes?</i>
Si ALT < 3 \times ULN:
<ul style="list-style-type: none"> • Continuar el tratamiento • Volver a determinar las enzimas hepáticas a las 4-6 semanas.
Si ALT aumenta \geq 3 \times ULN:
<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento hipolipemiante o reducir la dosis y reevaluar las enzimas hepáticas en las siguientes 4-6 semanas • Se puede considerar la reintroducción cautelosa del tratamiento una vez que la ALT se haya normalizado • Si la ALT permanece elevada, compruebe si hay otras causas
<i>¿Con qué frecuencia se debe medir la CK de los pacientes que reciben tratamiento hipolipemiante?</i>
Pretratamiento:
<ul style="list-style-type: none"> • Antes de iniciar el tratamiento • Si la CK basal es > 4 \times ULN, no inicie el tratamiento; repita la determinación
Monitorización:
<ul style="list-style-type: none"> • No es necesario monitorizar sistemáticamente la CK • Medir la CK si el paciente sufre mialgia
Hay que vigilar la miopatía y la elevación de CK de los pacientes en riesgo, como ancianos, deportistas, en caso de tratamiento concomitante o medicaciones múltiples y cuando haya enfermedad renal o hepática
<i>¿Qué hay que hacer si tiene elevada la CK una persona que recibe fármacos hipolipemiantes?</i>
Reevaluar la indicación del tratamiento con estatinas
Si \geq 4 \times ULN:
<ul style="list-style-type: none"> • Si CK > 10 \times ULN: interrumpa el tratamiento, compruebe la función renal y monitorice la CK cada 2 semanas • Si CK < 10 \times ULN: si no hay síntomas, continúe el tratamiento hipolipemiante monitorizando la CK durante 2-6 semanas • Si CK < 10 \times ULN: si hay síntomas, interrumpa el tratamiento y monitorice la normalización de CK antes de reintentarlo con una dosis más baja de estatinas • Considere la posibilidad de una elevación transitoria de CK por otras causas, como el esfuerzo • Considere una posible miopatía si la CK permanece elevada • Considere un tratamiento combinado o un fármaco alternativo
Si < 4 \times ULN:
<ul style="list-style-type: none"> • Si no hay síntomas musculares, continúe el tratamiento con estatinas (se debe alertar al paciente de la importancia de informar sobre posibles síntomas; determinar la CK) • Si hay síntomas musculares, monitorice los síntomas y la CK regularmente • Si los síntomas persisten, interrumpa el tratamiento con estatinas y revalúe los síntomas a las 6 semanas; revalúe la indicación de tratamiento con estatinas • Considere reintroducir el tratamiento con la misma estatina u otra • Considere dosis bajas de estatina, tratamiento en días alternos o 1-2 veces por semana o tratamiento combinado
Para consultar los detalles sobre la elevación de CK y el tratamiento de los síntomas musculares durante la terapia con estatinas, véase el algoritmo de la figura 4 del material adicional

Tabla 13 (Continuación)

¿En qué pacientes se debe medir la HbA _{1c} o la glucosa plasmática?
• Se debe considerar las determinaciones regulares de HbA _{1c} o glucosa para pacientes en riesgo alto de desarrollar diabetes y los que reciben estatinas a dosis altas
• Se debe considerar el control de la glucosa en ancianos y pacientes con síndrome metabólico, obesidad u otros signos de resistencia a la insulina

ALT: alanina aminotransferasa; CK: creatinina; SCA: síndrome coronario agudo; ULN: límite superior de la normalidad.

musculares previos o que tomen medicamentos con posibles interacciones. Aproximadamente el 2% de los pacientes muestran una elevación leve y transitoria de la ALT que se normaliza al continuar el tratamiento^{240,244,552}. Las revisiones recientes son alentadoras en cuanto a la seguridad del tratamiento a largo plazo con estatinas, con tasas de hepatotoxicidad muy bajas^{243,244,553–555}. Se recomienda determinar la ALT antes de iniciar el tratamiento con estatinas; no se recomienda el control sistemático de la ALT, que solo debe realizarse cuando esté indicado por las observaciones clínicas. Durante el tratamiento con fibratos, sí está recomendado el control periódico de la ALT. Si las pruebas de función hepática están aumentadas 3 veces por encima del ULN, se debe buscar una causa como, por ejemplo, consumo de bebidas alcohólicas o enfermedad del hígado graso no alcohólico, y deberá monitorizarse la concentración de enzimas hepáticas. Si los valores permanecen altos, se debe interrumpir el tratamiento hipolipemiante, que se podrá reintroducir con precaución y controles una vez que los marcadores hayan retornado a la normalidad.

La determinación sistemática de CK no tiene valor predictivo de rhabdmiolisis, ya que la CK puede aumentar si hay daño muscular o exceso de ejercicio, entre otras causas. No obstante, se debe determinar inmediatamente la CK de los pacientes (sobre todo si son ancianos) que presenten dolor muscular y debilidad, y el tratamiento deberá suspenderse cuando los valores sean más de 10 veces superiores al ULN. Las estrategias para tratar las elevaciones de CK se resumen en la [tabla 13](#).

Debido al aumento en la frecuencia de DM observada durante el tratamiento con estatinas^{247,249,556,557}, se debe considerar llevar a cabo controles periódicos de HbA_{1c} en pacientes con riesgo elevado de DM o que reciben dosis altas de estatinas. Se debe considerar el control de glucosa en personas mayores o pacientes con SMet, obesidad y signos de resistencia a la insulina.

12. COSTE-EFECTIVIDAD DE LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR MEDIANTE LA MODIFICACIÓN DE LÍPIDOS

En 2015, había más de 85 millones de personas con ECV en Europa⁵⁵⁸. Las principales causas de esta epidemia son el envejecimiento de la población⁵⁵⁹, la alimentación poco saludable, el tabaco, el estilo de vida sedentario, la obesidad creciente y la diabetes^{560–563}. En 2015, los costes sanitarios relacionados con la ECV en la Unión Europea ascendieron a 210.000 millones de euros, de los cuales la mitad correspondía a costes directos de salud (el 8% aproximadamente del gasto sanitario total) y la otra mitad, a pérdidas en productividad y cuidados⁵⁵⁸.

El Grupo de Trabajo Conjunto de esta guía recomienda una serie de acciones dirigidas a reducir la ECV mediante la modificación de los lípidos plasmáticos, que incluyen iniciativas dirigidas a toda la población que ayuden a promover estilos de vida saludable, e intervenciones individuales para reducir los factores de riesgo CV, como las dietas poco saludables y la hiperlipemia. El análisis de coste-efectividad puede ayudar a optimizar los recursos para la aplicación de intervenciones cuya ganancia neta en salud supere su coste, y es cada vez más necesario en Europa⁵⁶⁴. No obstante, los

resultados de coste-efectividad dependen de parámetros tales como los recursos disponibles, el coste de las intervenciones y el riesgo de ECV de la población general. Por consiguiente, los resultados obtenidos en un país pueden no ser válidos en otro⁵⁶⁵. Además, para evaluar plenamente los efectos de las intervenciones a largo plazo, es preciso combinar los estudios de coste-efectividad y la evidencia de los ECA con estudios de simulación y tener en cuenta las limitaciones de ambos. En esta guía se resume la evidencia que ha evaluado el coste-efectividad de las intervenciones preventivas dirigidas a reducir la ECVAS basadas en la modificación de lípidos; para un escrutinio más preciso se recomienda tener en cuenta las circunstancias locales.

Numerosas evidencias han cuantificado los esfuerzos relativos y los costes en relación con el impacto que tienen en la salud. Los esfuerzos pueden representarse en la pirámide del impacto en la salud ([figura 5](#)), en la que las intervenciones con mayor impacto en la población representan la base de la pirámide y las intervenciones que requieren un esfuerzo individual importante se encuentran en el vértice⁵⁶⁶. Hay consenso en que se debe actuar en todos los niveles de la pirámide, aunque es necesario hacer mayor hincapié en los inferiores. Actuando en los niveles inferiores de la pirámide del impacto en la salud también se aborda la brecha socioeconómica de la salud CV, que no se ha reducido a pesar de las importantes mejoras del tratamiento de la ECV de las últimas décadas⁵⁵⁸.

Más de la mitad de la reducción en la mortalidad CV en las últimas 3 décadas se ha atribuido a cambios poblacionales de los factores de riesgo CV, principalmente reducciones de la concentración de colesterol, la presión arterial y el consumo de tabaco^{560–563,567}. En general, los cambios en el estilo de vida a escala poblacional pueden ser más rentables que los tratamientos farmacológicos, sobre todo cuando se dirigen a poblaciones con riesgo alto. En las últimas décadas ha aumentado la conciencia y el conocimiento de cómo los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida han contribuido al aumento de la ECV. Además, la legislación dirigida a promover hábitos de vida saludables, como la reducción del consumo de sal y la prohibición de fumar, es rentable para la prevención de ECV^{568–573}, y otras iniciativas para mejorar la infraestructura y promover la actividad física también se han demostrado prometedoras^{574,575}. La combinación de diferentes estrategias estructurales a escalas internacional, nacional y regional puede reducir significativamente la morbilidad y mortalidad por ECV^{576,577}. Las intervenciones individuales dirigidas a promover una dieta saludable^{578,579}, el ejercicio físico⁵⁸⁰ y el abandono tabáquico⁵⁸¹ también pueden ser rentables⁵⁸². No obstante, la falta de adherencia limita los beneficios^{583,584}, por lo que se están investigando intervenciones que refuerzan la práctica de hábitos de vida saludables y la adherencia, como el uso de recordatorios a través de dispositivos electrónicos⁵⁸⁵.

Actualmente, todas las estatinas y la ezetimiba se encuentran disponibles como fármacos genéricos en Europa. Hay evidencia sólida que demuestra que la reducción de la concentración de colesterol mediante estatinas de bajo coste es muy rentable^{586–590} en distintos tipos de pacientes. Para la prevención secundaria de ECV, la evidencia indica que los tratamientos con estatinas son muy rentables^{586,590,591} y que la adición de ezetimiba de bajo coste a un tratamiento con estatinas de baja intensidad ayuda a reducir aun

Cuadro 8

Mensajes clave

La prevención de la ECV, ya sea por cambios en el estilo de vida o con medicación, es una estrategia rentable en los diferentes contextos, incluidos los enfoques basados en la población y las acciones dirigidas a sujetos con riesgo alto.

La relación coste-efectividad depende de varios factores, como el riesgo CV basal y la concentración de LDL, el precio de los fármacos y las medidas preventivas.

Las intervenciones dirigidas a la prevención de la ECV son más rentables en los individuos y las poblaciones con riesgo CV más alto.

Los análisis de coste-efectividad tienen en cuenta presunciones sobre el pronóstico de la enfermedad a largo plazo y los efectos del tratamiento. Por lo tanto, es importante reforzar la evidencia que respalda estas presunciones.

©ESC 2019

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

más el cLDL y el riesgo CV de forma coste-efectiva⁵⁹². En la prevención primaria de la ECVAS, los tratamientos con estatinas genéricas se han demostrado rentables en personas que tienen un riesgo CV anual del 1% y podrían serlo cuando el riesgo sea incluso más bajo⁵⁸⁹, y probablemente la dosis máxima tolerada de estatina sea la más rentable^{591,593,594}. Es importante tener en cuenta que muchos pacientes que toman estatinas no cumplen adecuadamente el régimen terapéutico y muchas veces no alcanzan los objetivos terapéuticos⁵⁹⁵, lo que tiene consecuencias clínicas y económicas^{596,597}. Reforzar las medidas dirigidas a mejorar la adherencia al tratamiento es rentable^{598–600}.

Diversos estudios han demostrado que a mediados de 2018 el coste de los inhibidores de la PCSK9 no era rentable^{601–604}. Su coste-efectividad ha mejorado en pacientes seleccionados con riesgo alto, como los que tienen ECV clínica e HF, otras comorbilidades y cLDL alto^{605,606}. No obstante, si tuvieran un precio más asequible, los inhibidores de la PCSK serían rentables en un espectro más amplio de pacientes. Cabe esperar que la reciente reducción de su coste aumente su uso⁶⁰⁷. No se dispone de estudios que evalúen el coste-efectividad de otros tratamientos hipolipemiantes.

Las intervenciones que previenen eficazmente la ECVAS, incluidas las estatinas, suelen mostrar una reducción del RR similar en las distintas categorías de pacientes; por consiguiente, los beneficios sobre la salud y su coste-efectividad son mayores en personas con riesgo CV más alto (figura 6)^{36,233}. Por lo tanto, se debe dirigir el esfuerzo a las personas y poblaciones con riesgo CV alto, en los que habría que aumentar la intensidad de las intervenciones.

El cuadro 8 enumera los mensajes clave sobre el coste-efectividad de la prevención de la ECV a partir de las intervenciones hipolipemiantes, y el cuadro 9 resalta las lagunas en la evidencia.

Cuadro 9

Lagunas en la evidencia

Los análisis de coste-efectividad se basan en simulaciones; se necesitan más datos de ECA y estudios observacionales sobre los efectos que tienen en la salud las intervenciones llevadas a cabo en periodos de tiempo prolongados.

No hay evidencia directa sobre los efectos de los tratamientos hipolipemiantes en la mortalidad total, sobre todo en personas con riesgo CV de bajo a moderado, personas mayores o intervenciones nuevas. Se debe llevar a cabo un seguimiento a largo plazo después de finalizar el ECA.

Se debe investigar la rentabilidad de usar el riesgo CV vitalicio u otros sistemas de puntuación de riesgo CV más precisos para establecer las intervenciones.

©ESC 2019

CV: cardiovascular; ECA: ensayo clínico controlado y aleatorizado; ECV: enfermedad cardiovascular.

Cuadro 10

Métodos para mejorar la adherencia a los cambios en el estilo de vida

1. Explorar las motivaciones e identificar la ambivalencia. Sopesar los pros y los contras del cambio, evaluar y ayudar a la mejora de la autoeficacia y la confianza, evitar la discusión circular.

2. Ofrecer apoyo y establecer una alianza con el paciente y su familia.

3. Involucrar a la pareja, otros miembros del hogar o un cuidador que puedan tener influencia en el estilo de vida del paciente.

4. Usar el método OARS (*Open-ended questions* –preguntas de final abierto–, *Affirmation* –afirmación–, *Reflective listening* –escucha reflexiva– y *Summarising* –resumir–) cuando se trate de los cambios conductuales (<http://www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMIinSR.pdf>).

5. Adaptar el consejo a la cultura, las costumbres y la situación personal del paciente.

6. Usar para el cambio el sistema de objetivos negociados SMART (eEspecíficos, Medibles, Alcanzables, Realistas y oportunos). Hacer un seguimiento de los objetivos y una valoración conjunta del progreso.

©ESC 2019

13. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADOPCIÓN DE CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA Y LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El modo más eficaz de ayudar a los pacientes a adoptar un estilo de vida más saludable es utilizando programas formales de prevención, posiblemente porque permiten un seguimiento más intensivo y los llevan a cabo equipos expertos y multidisciplinares⁶⁰⁸. No obstante, en la práctica diaria, la adherencia a los cambios en el estilo de vida y a los regímenes terapéuticos es un reto tanto para los profesionales como para los pacientes.

Se recomienda un enfoque integral centrado en el paciente y la familia, localizado en el centro de atención sanitaria, en lugar de abordar los factores de riesgo individuales a partir de diversas intervenciones llevadas a cabo en diferentes localizaciones.

En el cuadro 10 se incluyen algunas técnicas útiles a la hora de aconsejar a los pacientes cómo cambiar sus hábitos de vida.

En el material adicional se describe un enfoque integral para mejorar la adherencia a la medicación.

14. MENSAJES CLAVE

1. *Colesterol y riesgo*. Todos los estudios prospectivos, ensayos clínicos y estudios con aleatorización mendeliana han demostrado que el cLDL elevado es una causa de ECVAS. En el espectro de concentraciones de cLDL, se debe considerar que «cuanto más bajo, mejor», sin límite inferior, al menos hasta 1 mmol/l. Disminuir el cLDL puede ser muy beneficioso para pacientes con una concentración de cLDL en el valor promedio o por debajo que ya están recibiendo tratamiento hipolipemiente. La disminución proporcional del riesgo de ECVAS alcanzada con el tratamiento (con estatinas, ezetimiba o inhibidores de la PCSK9) depende de la reducción absoluta de cLDL; cada 1 mmol/l de reducción de cLDL se corresponde con una reducción del riesgo de ECVAS de una quinta parte, aproximadamente.
2. *Inhibidores de la PCSK9*. Los grandes estudios clínicos han demostrado que los inhibidores de la PCSK9 reducen aún más el riesgo de ECVAS cuando se agregan al tratamiento con estatinas; su uso debería restringirse a los pacientes con un perfil de riesgo CV más alto.
3. *Uso de las técnicas de imagen cardiaca para la estratificación del riesgo*. La evaluación del índice de CC con TC es útil para tomar decisiones terapéuticas en personas con riesgo moderado de ECVAS. Este índice puede ayudar a decidir las estrategias terapéuticas cuando el paciente no alcanza los objetivos de

cLDL solo con modificaciones en el estilo de vida y hay dudas sobre la conveniencia de prescribir un tratamiento hipolipemiante. La evaluación de la carga de placa arterial (carotídea o femoral) por ecografía también puede ser informativa en estos casos.

4. *Uso de la apoB para la estratificación del riesgo.* La apoB es un parámetro adecuado para cuantificar la exposición individual a las lipoproteínas proaterogénicas, por lo que su uso es especialmente útil para evaluar el riesgo en personas cuyas cifras de cLDL subestiman esta carga; por ejemplo, cuando hay HTG, DM, obesidad o concentración muy baja de cLDL.
5. *Uso de la Lp(a) para la estratificación del riesgo.* Una determinación única de Lp(a) puede ayudar a identificar a las personas con cifras heredadas de Lp(a) muy altas, que pueden tener un riesgo sustancial de ECVAS de por vida. También puede ser útil para refinar la estratificación del riesgo en pacientes con riesgo alto de ECVAS y pacientes con antecedentes familiares de ECV prematura, y para establecer estrategias terapéuticas en personas cuyo riesgo estimado está en el límite de las categorías de riesgo.
6. *Intensificación de los objetivos del tratamiento.* Es importante asegurar que el tratamiento de los pacientes con el riesgo más alto produce la mayor reducción de cLDL posible. La presente guía respalda este concepto estableciendo un porcentaje mínimo de reducción de cLDL (50%) y un objetivo terapéutico absoluto de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) para pacientes con muy alto riesgo y < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) para pacientes con riesgo alto. Se recomienda que los pacientes con HF y ECVAS u otro factor de riesgo mayor sean tratados como con riesgo muy alto, y a los que no tienen ECVAS u otros factores de riesgo, como en riesgo alto.
7. *Tratamiento de los pacientes con un SCA reciente.* Los recientes estudios clínicos aleatorizados respaldan la estrategia de intensificar el tratamiento hipocolesterolemizante de los pacientes con riesgo muy alto que tienen un SCA (IM o angina inestable). Si el objetivo específico de cLDL no se alcanza después de 4-6 semanas con estatinas a la dosis máxima tolerada y ezetimiba, es adecuado añadir un inhibidor de la PCSK9.
8. *Seguridad de la concentración baja de cLDL.* No se han descrito efectos adversos derivados de tener una concentración de cLDL muy baja (p. ej., < 1 mmol/l [40 mg/dl]).
9. *Tratamiento de la «intolerancia» a las estatinas.* Aunque las estatinas raramente producen un daño muscular grave (miopatía o rabdomiolisis en los casos más graves), está extendida la preocupación de que puedan causar síntomas musculares menos graves con frecuencia. Los clínicos suelen encontrar este tipo de «intolerancia» a las estatinas, que puede ser difícil de manejar. No obstante, los estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo han demostrado muy claramente que la intolerancia verdadera a las estatinas es rara, y que a la inmensa mayoría de los pacientes con riesgo de ECVAS es posible prescribirles alguna pauta terapéutica con estatinas (p. ej., cambiando el tipo de estatina o reduciendo la dosis).
10. *Tratamiento con estatinas para pacientes mayores.* Un metanálisis de estudios aleatorizados ha demostrado que los efectos del tratamiento con estatinas están determinados por la reducción absoluta de la concentración de cLDL y el riesgo basal de ECVAS, y que son independientes de todos los factores de riesgo conocidos, incluida la edad. Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento con estatinas para personas mayores de acuerdo con el cálculo del riesgo y el cLDL basal, aunque con la debida atención al estado de salud subyacente de la persona y el riesgo de interacciones farmacológicas. Hay menos certeza sobre los efectos de las estatinas en personas mayores de 75 años, sobre todo en el contexto de la prevención

primaria. El tratamiento con estatinas debe iniciarse a dosis baja si hay insuficiencia renal significativa o riesgo de interacciones farmacológicas, e ir subiéndola progresivamente hasta alcanzar los objetivos terapéuticos de cLDL.

15. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

- Se necesitan más estudios prospectivos que investiguen el valor incremental de reclasificar el riesgo CV total y definir la elegibilidad para tratamiento hipolipemiante de acuerdo con los índices de CC en sujetos con riesgo moderado o alto.
- Se necesita realizar comparaciones basadas en resultados sobre la utilidad de los índices de CC, en comparación con la evaluación por ecografía, de la carga de placa aterosclerótica (carotídea o femoral) para la reclasificación del riesgo CV de personas con riesgo moderado o alto.
- Aunque muchos países europeos disponen de versiones propias y calibradas del sistema SCORE, faltan tablas de riesgo basadas en resultados de cohortes específicas en la mayoría de los países. Es necesario disponer de tablas de eventos totales regionales (frente a las tablas que solo muestran mortalidad).
- La estimación del riesgo CV total del sistema SCORE y, por lo tanto, las recomendaciones sobre la elegibilidad para recibir tratamiento con estatinas y los objetivos terapéuticos, se basan en el CT; no obstante, la determinación de cLDL sigue siendo el análisis lipídico principal en el cribado, el diagnóstico y el tratamiento.
- No hay comparaciones basadas en resultados de cLDL frente a apoB como método de análisis principal para el cribado, el diagnóstico y el tratamiento.
- En un contexto de evidencia basado en estudios clínicos genéticos aleatorizados que no muestran un efecto significativo en el riesgo de eventos CV derivado de aumentar la concentración de HDL, se desconoce el impacto clínico de los tratamientos que alteran la función de las partículas de HDL. Se necesita más evidencia sobre la asociación aparentemente adversa entre la concentración muy elevada de cHDL y los resultados clínicos.
- Es imprescindible llevar a cabo estudios dirigidos a evaluar los resultados de los tratamientos específicamente dirigidos a reducir la Lp(a).
- Se necesita más evidencia sobre los inhibidores de la PCSK9 en poblaciones específicas, como pacientes con ERC grave en diálisis, pacientes con infección por el VIH, niños y adolescentes con HF, pacientes trasplantados y mujeres embarazadas.
- Sigue sin establecerse si los efectos de la inhibición de la PCSK9 tienen lugar en todos los compartimentos del organismo (como ocurre con los siARN o los ARN antisentido) o solo en el plasma (como ocurre con los anticuerpos monoclonales).
- ¿Cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento con un inhibidor de la PCSK9 en pacientes con SCA o ACV? La evidencia disponible demuestra que el tratamiento precoz con estatinas produce un beneficio clínico persistente en la fase aguda del SCA o del ACV. Es necesario establecer en estudios de resultados cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento con un inhibidor de la PCSK9 en pacientes con SCA o ACV.
- Habría que investigar en estudios de resultados si la concentración muy baja de cLDL lograda con la combinación de estatinas, ezetimiba e inhibidor de la PCSK9 disminuye la necesidad de que el paciente se someta a ICP.
- Habría que investigar si los pacientes con IC crónica pueden obtener un beneficio adicional con PUFA n-3, tal como se ha demostrado en un ECA.
- ¿Cuál es el programa de cribado óptimo para detectar HF?

- Debido a que el acceso a las pruebas genéticas es escaso en determinados contextos, se necesita más evidencia sobre la utilidad del cribado clínico solo frente al cribado genético en el diagnóstico de HF.
- Es preciso disponer de más evidencia basada en ECA que respalde el uso de estatinas en personas mayores (edad ≥ 75 años, y sobre todo ≥ 80 años).
- Se necesita más evidencia basada en ECA que respalde el uso de estatinas en receptores de trasplante de riñón.
- No se dispone de datos sobre los efectos de las estatinas, ezetimiba o fibratos en los eventos CV en pacientes dislipémicos infectados por el VIH.
- Se necesita más evidencia sobre los beneficios de alcanzar los objetivos de LDL en pacientes con riesgo muy alto en la vida real, en un periodo en el que está aumentando la prescripción de los tratamientos hipolipemiantes combinados.

16. MENSAJES DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Recomendaciones sobre estimación del riesgo CV</i>		
Se recomienda calcular el riesgo total utilizando un sistema de estimación del riesgo como el SCORE para adultos asintomáticos de más de 40 años sin evidencia de ECV, DM, ERC, HF o LDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl)	I	C
Se puede identificar a los pacientes con riesgo alto y muy alto por documentarse ECV, DM, enfermedad renal de moderada a grave, niveles muy altos de factores de riesgo individuales, HF o riesgo SCORE alto y es altamente prioritario darles asesoramiento intensivo sobre todos los factores de riesgo	I	C
No se recomienda usar sistemas de estimación del riesgo desarrollados para la población general para la evaluación del riesgo CV de pacientes con DM o HF	III	C
<i>Análisis de lípidos para la evaluación del riesgo CV</i>		
Se debe usar el CT para calcular el riesgo CV total mediante el sistema SCORE	I	C
Se recomienda usar el cHDL para refinar el cálculo de riesgo mediante el sistema SCORE	I	C
Se recomienda usar el cLDL como análisis lipídico principal en el cribado, la estimación del riesgo, el diagnóstico y el tratamiento	I	C
Se debe usar los TG como parte del análisis sistemático de lípidos	I	C
Se recomienda el análisis de colesterol no HDL para la evaluación del riesgo CV, especialmente en personas con TG elevados, DM, obesidad o concentración muy baja de cLDL	I	C
Se recomienda el análisis de apoB para la evaluación del riesgo, sobre todo en personas con TG altos, DM, obesidad, síndrome metabólico o concentración muy baja de cLDL. Si está disponible, puede usarse como alternativa al cLDL como análisis lipídico principal para el cribado, el diagnóstico y el tratamiento, y puede ser preferible al colesterol no HDL en personas con TG elevados, DM, obesidad o cLDL muy bajo	I	C
<i>Objetivos terapéuticos de cLDL</i>		
En prevención secundaria de pacientes con riesgo CV muy alto ^c , se recomienda una reducción $\geq 50\%$ del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)	I	A
En prevención primaria de personas con riesgo CV muy alto, se recomienda una reducción $\geq 50\%$ del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)	I	C
Para pacientes con riesgo alto, se recomienda una reducción $\geq 50\%$ del valor basal y un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)	I	A
<i>Tratamiento farmacológico de cLDL</i>		
Se recomienda prescribir un régimen intensivo de estatina hasta alcanzar la dosis máxima tolerada para lograr el objetivo de cada nivel de riesgo	I	A
Si no se alcanza el objetivo con estatinas a la dosis máxima tolerada, se debe considerar la combinación de estatina y ezetimiba	I	B
En prevención secundaria, se recomienda combinar con un inhibidor de la PCSK9 en pacientes con riesgo muy alto que no alcanzan el objetivo a pesar de la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba	I	A
Para pacientes con HF con riesgo muy alto (es decir, con ECVAS u otro factor de riesgo mayor) que no alcanzan el objetivo a pesar de la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, se recomienda combinar con un inhibidor de la PCSK9	I	C
<i>Tratamiento farmacológico de pacientes con HTG</i>		
Está indicado el tratamiento con estatinas como fármacos de primera elección para reducir el riesgo CV de los pacientes con riesgo alto e HTG (TG > 2,3 mmol/l [200 mg/dl])	I	B
<i>Tratamiento de pacientes con HFHe</i>		
Se recomienda sospechar HF en pacientes que tengan EC antes de los 55 años (varones) o de los 60 (mujeres), personas con un familiar que haya tenido ECV prematura mortal o no mortal, quienes tengan familiares con xantomas tendinosos, pacientes con cLDL muy aumentado (adultos, > 5 mmol/l [190 mg/dl]; niños, > 4 mmol/l [150 mg/dl]) y familiares de primer grado de pacientes con HF	I	C
Se recomienda confirmar el diagnóstico de HF con criterios clínicos y, cuando esté disponible, análisis de ADN	I	C
Se recomienda realizar un cribado familiar en cascada cuando se diagnostique un caso índice de HF	I	C
Los pacientes con HF y ECVAS u otro factor de riesgo mayor se clasifican como pacientes con riesgo muy alto, y los que no tienen ECVAS ni otros factores de riesgo se clasifican como en riesgo alto	I	C

(Continuación)

Se recomienda el tratamiento para alcanzar una reducción $\geq 50\%$ del valor basal y un cLDL $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) de los pacientes con HF y ECVAS con riesgo muy alto. Si no se puede alcanzar el objetivo, se recomienda la combinación farmacológica	I	C
Para pacientes con HF con riesgo muy alto que no alcanzan el objetivo a pesar del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, se recomienda combinar con un inhibidor de la PCSK9	I	C
Para los niños, se recomienda realizar las pruebas desde los 5 años o antes cuando se sospeche HFHo	I	C
<i>Tratamiento de las dislipemias en ancianos</i>		
Se recomienda el tratamiento con estatinas para adultos mayores con ECVAS igual que para los más jóvenes	I	A
Se recomienda el tratamiento con estatinas en prevención primaria, de acuerdo con el nivel de riesgo, para personas de 75 o más años	I	A
Se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas a una dosis baja si hay afección renal significativa o posibilidad de interacciones farmacológicas, e ir aumentándola con precaución hasta alcanzar los objetivos de cLDL	I	C
<i>Tratamiento de las dislipemias en la DM</i>		
Para pacientes con DM2 con riesgo muy alto ^c , se recomienda una reducción del cLDL $\geq 50\%$ del valor basal y un objetivo de cLDL $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl)	I	A
En pacientes con DM2 con riesgo alto ^c , se recomienda una reducción del cLDL $\geq 50\%$ del valor basal y un objetivo de cLDL $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl)	I	A
Las estatinas están recomendadas para pacientes con DM1 con riesgo alto o muy alto ^c	I	A
El tratamiento con estatinas no está recomendado para pacientes premenopáusicas con DM que consideren gestar o no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados	III	C
<i>Tratamiento hipolipemiente de pacientes con SCA</i>		
Se recomienda iniciar o continuar precozmente tras el ingreso el tratamiento con dosis altas de estatinas para todos los pacientes con SCA sin contraindicación o antecedentes de intolerancia, independientemente del valor inicial de cLDL	I	A
Se recomienda combinar con ezetimiba cuando no se pueda alcanzar el objetivo de cLDL después de 4-6 semanas de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina	I	B
Se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9 cuando no se pueda alcanzar el objetivo de cLDL después de 4-6 semanas de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba	I	B
<i>Tratamiento hipolipemiente en la prevención de la ECVAS de pacientes con accidente cerebrovascular previo</i>		
Los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular isquémico o AIT tienen riesgo muy alto de ECVAS, especialmente recurrencia del accidente cerebrovascular isquémico, por lo que se recomienda tratamiento hipolipemiente intensivo	I	A
<i>Tratamiento de la dislipemia en la IC crónica y las valvulopatías</i>		
No se recomienda el tratamiento hipolipemiente para los pacientes con IC en ausencia de otras indicaciones	III	A
No se recomienda el tratamiento hipolipemiente para los pacientes con estenosis valvular aórtica sin EC para disminuir la progresión de la estenosis en ausencia de otras indicaciones	III	A
<i>Tratamiento de los lípidos para pacientes con ERC de moderada a grave (fases 3-5 según la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)</i>		
Se recomienda que los pacientes con ERC en fases 3-5 según la <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> sean considerados como en riesgo alto o muy alto de ECVAS	I	A
Está indicado el uso de estatinas o la combinación estatina+ezetimiba para pacientes con ERC en fases 3-5 no dependientes de diálisis	I	A
No se debe iniciar el tratamiento con estatinas para pacientes con ERC dependientes de diálisis que no tengan ECVAS	III	A
<i>Fármacos hipolipemiantes para pacientes con EAP (incluida la enfermedad carotídea)</i>		
Está indicado el tratamiento hipolipemiente, incluidas las estatinas a la dosis máxima tolerada con ezetimiba o un inhibidor de la PCSK9 cuando sea necesario, para reducir el riesgo de ECVAS en pacientes con EAP	I	A
<i>Fármacos hipolipemiantes para pacientes con EICI</i>		
No está recomendado el uso de fármacos hipolipemiantes solo en función de la presencia de EICI	III	C
<i>Fármacos hipolipemiantes para pacientes con EMG</i>		
Se recomienda considerar las EMG como modificadores para el cálculo del riesgo CV total	I	C
El tratamiento del riesgo CV total de los pacientes con un trastorno psiquiátrico debe basarse en las mismas recomendaciones que las usadas para pacientes sin EMG	I	C
En los pacientes con trastornos psiquiátricos se debe prestar especial atención a la adherencia a los cambios en el estilo de vida y el régimen terapéutico	I	C

AIT: accidente isquémico transitorio; apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM1: DM tipo 1; DM2: DM tipo 2; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; EICI: enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por inmunidad; EMG: enfermedad mental grave; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; HTG: hipertrigliceridemia; IC: insuficiencia cardíaca; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; SMet: síndrome metabólico; TG: triglicéridos. ^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

17. MATERIAL ADICIONAL

En la página web de *European Heart Journal* y la ESC (www.escardio.org/guidelines) se encuentra disponible el material adicional con tablas, cuadros y texto adicionales (así como apartados sobre otras características de la dieta saludable que contribuyen a la prevención de la ECV, enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por inmunidad, pacientes con VIH, enfermedad mental grave y adherencia al tratamiento, junto con referencias relacionadas).

18. APÉNDICE

Filiaciones de los autores y miembros del Grupo de Trabajo

Konstantinos C. Koskinas, *Cardiology, Bern University Hospital (Inselspital), Berna, Suiza*; Manuela Casula, *Epidemiology and Preventive Pharmacology Service (SEFAP), Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences (DiSFeB), University of Milan, Milán, Italia*, e IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (Milán), Italia; Lina Badimon, *Cardiovascular Program-ICCC and CiberCV, IR-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*; M. John Chapman, *National Institute for Health and Medical Research (INSERM), París, Francia*; Sorbonne University, París, Francia, y *Division of Endocrinology-Metabolism, Pitie-Salpetriere University Hospital, París, Francia*; Guy G. de Backer, *Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Bélgica*; Victoria Delgado, *Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos*; Brian A. Ference, *Centre for Naturally Randomized Trials, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido*; Ian M. Graham, *Cardiology, Trinity College, Dublín, Irlanda*; Alison Halliday, *Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, Oxford, Reino Unido*, y *NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, Reino Unido*; Ulf Landmesser, *Department of Cardiology, Charite Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Alemania*; *Berlin Institute of Health (BIH), Berlín, Alemania*, y *German Center of Cardiovascular Research (DZHK), Berlín, Alemania*; Borislava Mihaylova, *Nuffield Department of Population Health and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Oxford, Reino Unido*, y *Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido*; Terje R. Pedersen, *Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Aker, Oslo, Noruega*; Gabriele Riccardi, *Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Nápoles, Italia*; Dimitrios J. Richter, *Cardiac Department, Euroclinic, Atenas, Grecia*; Marc S. Sabatine, *TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos*; Marja-Riitta Taskinen, *Research Program for Clinical and Molecular Metabolism, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia*; Lale Tokgozoglu, *Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turquía*; y Olov Wiklund, *Institute of Medicine, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia*.

Comité de la ESC para la Práctica de las Guías (CPG)

Stephan Windecker (Moderador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Colin Baigent (Reino Unido), Jean-Philippe Collet (Francia), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Chris P. Gale (Reino Unido), Diederick E. Grobbee (Países Bajos), Sigrun Halvorsen (Noruega), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Jung (Francia), Peter Juni (Canadá),

Hugo A. Katus (Alemania), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungría), Christian Mueller (Suiza), Steffen Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

Sociedades Nacionales de Cardiología de la ESC implicadas activamente en el proceso de revisión de la Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular

Argelia: Algerian Society of Cardiology, Djamaledine Nibouche; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbaián:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bosnia y Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Lambros Kypris; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Jindřich Špinar; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Mogens Lytken Larsen; **Egipto:** Egyptian Society of Cardiology, Hesham Salah Eldin; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Timo E. Strandberg; **Francia:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Rusudan Agladze; **Alemania:** German Cardiac Society, Ulrich Laufs; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Loukianos Rallidis; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, László Bajnok; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Thorbjörn Gudjónsson; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Michele Massimo Gulizia; **Kazastán:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **República de Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Líbano:** Lebanese Society of Cardiology, Omar Hamoui; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **República de Moldavia:** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Marruecos:** Moroccan Society of Cardiology, Mbarek Nazzi; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Frank Visseren; **Macedonia del Norte:** North Macedonian Society of Cardiology, Irena Mitevaska; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Kjetil Retterstøl; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Ricardo Fontes-Carvalho; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Marat Ezhov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Leopoldo Perez de Isla; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Emil Hagström; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Oner Ozdogan; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Riyaz S. Patel.

BIBLIOGRAFÍA

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT. ESC Scientific Document Group 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–2472.
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36:2696–2705.
- Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:541–549.
- World Health, Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases, 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2014. Disponible en: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (17 July 2019).
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209–1227.
- Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:339–355.
- Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*. 2010;122:300–310.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 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). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–1701.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochan ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM, Authors/Task Force M. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM. SCORE and CONOR investigators Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1093–1103.
- Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321–329.
- Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, O'Donnell CA, Mair FS. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health*. 2018;3:e576–e585.
- Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vlietgert H, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:438–444.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR; The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation; endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241:507–532.
- Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788–795.
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017;38:2478–2486.
- Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, Rodriguez CJ, Ouyang P, Budoff M. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:221–230.
- Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:281–297.
- Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid Atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065–1074.
- McDermott MM, Kramer CM, Tian L, Carr J, Guralnik JM, Polonsky T, Carroll T, Kibbe M, Criqui MH, Ferrucci L, Zhao L, Hippe DS, Wilkins J, Xu D, Liao Y, McCarthy W, Yuan C. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1003–1012.
- Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:1042–1050.
- Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ; Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1986–1993/1993a, 1993.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796–803.
- Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. 2010;31:2041–2048.
- Garg PK, Jorgensen NW, McClelland RL, Leigh JA, Greenland P, Blaha MJ, Yoon AJ, Wong ND, Yeboah J, Budoff MJ. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12:493–499.
- Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, Padula WV, Arrieta A, Fialkow JA, Blumenthal RS, Blaha MJ, Krumholz HM, Nasir K. Implications of coronary artery calcium testing for treatment decisions among statin candidates according to the ACC/AHA cholesterol management guidelines: a cost-effectiveness analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:938–952.
- Cho I, Al'Aref SJ, Berger AB, Gransar OH, Valenti H, Lin V, Achenbach FY, Berman S, Budoff DS, Callister MJ, Al-Mallah TQ, Cademartini MH, Chinnaiyan F, Chow K, DeLago BJW, Villines A, Hadamitzky TC, Hausleiter M, Leipsic J, Shaw J, Kaufmann LJ, Feuchtnr PA, Kim G, Maffei YJ, Raff E, Pontone G, Andreini G, Marques D, Rubinshtein H, Chang R, Min HJJK. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J*. 2018;39:934–941.
- Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Erbel R, Khera A, Geisel MH, Jockel KH, Lehmann N, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Massaro JM, Liu K, Mohlenkamp S, Ning H, Franco OH, Greenland P. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:2126–2134.
- Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379:2053–2062.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto Jr AM, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485–494.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. 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.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf

- RM. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
34. Keech A, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Baigent C, Simes J, Collins R; Cholesterol Treatment Trialists 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;376:1670-1681.
35. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A; Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. 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;385:1397-1405.
36. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C; Cholesterol Treatment Trialists 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;380:581-590.
37. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O. European Atherosclerosis Society Consensus Panel The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:655-666.
38. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-1781.
39. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-2445.
40. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith Jr SC, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMetts D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith Jr SC, Tomaselli GF. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1-S45.
41. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, Ford I, Ray KK. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation*. 2017;136:1878-1891.
42. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116:1832-1844.
43. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:473-483.
44. Ference BA, Graham I, Tokgozolu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1141-1156.
45. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino Sr RB, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gal-lacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhainen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499-2506.
46. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytikainen J, Magnusson PKE, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Beem LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney ASF, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Ingi Eyjolfsson G, Gigante G, Goodarzi MO, Grallert H, Graviton ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJP, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RJF, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Muller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TVM, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan L, Ruukonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stancakova A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemssen G, Wilsaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YI, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrieres J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllensten U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Jarvelin MR, Jula A, Kahonen M, Kaprio J, Kesaniemi A, Kivimäki M, Kooper JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Querterous PEH, Shue WH, Shuldiner AR, Sieghart A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomi-lehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Woffenbutter BHR, Ordoval JM, Boerwinkle E, Palmer CNA, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013;45:1274-1283.
47. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Delghang A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Bjornnes A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grace C, Gustafsson S, Huang J, Hwang SJ, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lytykainen LP, Mihailov E, Morrison AC, Perajakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Bertram L, Beutner F, Dedoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han BG, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, König IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon FU, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardicino D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JG, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS, Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim BJ, Kooper JS, Kullo IJ, Lehtimäki T, Loos RJF, Melander O, Metspalu A, Marz W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanghera DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiery J, Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015;47:1121-1130.
48. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams Sr KA, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631-2639.
49. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalanatnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, consortium U, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvister B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karzewski KJ, Hofker MH, Verschuren VM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimäki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36:539-550.
50. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297.
51. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.
52. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264-1272.
53. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, Laufs U, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Danesh J, Nicholls SJ, Bhatt DL, Sabatine MS, Catapano AL. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2019;321:364-373.
54. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1 HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1552-1561.
55. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, Voros S, Giugliano RP, Davey Smith G, Fazio S, Sabatine MS. Variation in PCSK9 and

- HMGR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:2144–2153.
56. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boehholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J; Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634–1639.
57. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:427–436.
58. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev*. 2015;36:131–147.
59. Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28:161–169.
60. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Szilbush N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–1839.
61. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*. 2008;299:2524–2532.
62. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirrucciello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgersson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardisino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S, Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572–580.
63. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlan E, Wolksi K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE. ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1933–1942.
64. HPS/TIMI/REVEAL, Collaborative Group, Bowman, L, Hopewell, J.C., Chen, F., Wallendszus, K., Stevens, W., Collins, R., Wiviott, S.D., Cannon, C.P., Braunwald, E., Sammons, E., Landray, M.J. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 377 2017 1217–1227
65. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundi H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–2099.
66. Aim-High Investigators. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–2267.
67. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–212.
68. Andrews J, Jansan A, Nguyen T, Pisaniello AD, Scherer DJ, Kastelein JJ, Merkely B, Nissen SE, Ray K, Schwartz GG, Worthley SG, Keyserling C, Dasseux JL, Butters J, Girardi J, Miller R, Nicholls SJ. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:45–51.
69. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, Kastelein JJ, Keyserling C, Klepp H, Koehnig W, L'Allier PL, Lesperance J, Luscher TF, Paolini JF, Tawakol A, Waters DD. Can HDL. Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis Regression (CHI-SQUARE) Investigators Effects of the highdensity lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary Atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3277–3286.
70. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57:1953–1975.
71. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, Ravandi A, Nederveen AJ, Verberne HJ, Scipione C, Nieuwdorp M, Joosten LA, Netea MG, Koschinsky ML, Witztum JL, Tsimikas S, Riksen NP, Stroes ES. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation*. 2016;134:611–624.
72. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskiran MR, Tokgözü L, Tybjaerg-Hansen A. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–2853.
73. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302:412–423.
74. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M. PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2518–2528.
75. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301:2331–2339.
76. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Ceska R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgozoglu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a) PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2019;139:1483–1492.
77. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, Willeit P, Young R, Surendran P, Karthikeyan S, Bolton TR, Peters JE, Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Benn M, Langsted A, Schnohr P, Verdel, S, Kobylecki CJ, Ford I, Packard C, Trompet S, Jukema JW, Sattar N, Di Angelantonio E, Saleheen D, Howson JMM, Nordestgaard BG, Butterworth AS, Danesh J. European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:619–627.
78. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, Offer A, Pedersen TR, Baigent C, Collins R, Landray M, Armitage J. HPS2-THRIVE Collaborative Group Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001696.
79. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, Watts GF, Borén J, Baum H, Bruckert E, Catapano A, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Kolovou G, Kronenberg F, Langsted A, Pulkki K, Rifai N, Sypniewska G, Wiklund O, Nordestgaard BG. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFML) Joint Consensus Initiative Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFML. *Clin Chem*. 2018;64:1006–1033.
80. Jialal I, Inn M, Siegel D, Devaraj S. Underestimation of low density lipoprotein cholesterol with the Friedewald equation versus a direct homogenous low density lipoprotein-cholesterol assay. *Lab Med*. 2017;48:220–224.
81. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, Joshi PH, Kulkarni KR, Mize PD, Kwiterovich PO, Defilippis AP, Blumenthal RS, Jones SR. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:732–739.
82. Nauck M, Warrick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem*. 2002;48:236–254.
83. Razi F, Forouzanfar K, Bandarian F, Nasli-Esfahani E. LDL-cholesterol measurement in diabetic type 2 patients: a comparison between direct assay and popular equations. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:43.
84. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:471–482.
85. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation*. 2018;137:10–19.
86. Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS, Saenger A, Sokoll LJ, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1065–1072.
87. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, Saenger AK. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem*. 2014;60:1519–1523.
88. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Borén J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C. EAS-EFLM Collaborative Project Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis*. 2014;233:83–90.
89. Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Miyashita Y, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Kayamori Y, Nakamura M, Nobori T, Miyazawa Y, Teramoto T, Yokoyama S. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis*. 2012;225:208–215.
90. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberley MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Nilsson G, Shamburek RD, Vetrovec CW, Warrick GR, Remaley AT. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem*. 2010;56:977–986.

91. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016;57:526–537.
92. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem.* 2003;49:1785–1796.
93. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol.* 2018;12:1313–1323.
94. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation.* 2008;118:993–1001.
95. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2013;34:1826–1833.
96. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011;9:258–270.
97. Mihac S, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011;9:271–280.
98. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384:626–635.
99. Baca AM, Warnick GR. Estimation of LDL-associated apolipoprotein B from measurements of triglycerides and total apolipoprotein B. *Clin Chem.* 2008;54:907–910.
100. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345–1361.
101. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and nonfasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem.* 2018;52:61–66.
102. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
103. Joint British Societies Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014; 100:ii1–ii67.
104. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, Bangalore S. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation.* 2014;130:546–553.
105. Harari G, Green MS, Magid A, Zelber-Sagi S. Usefulness of non-high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men in 22-year follow-up. *Am J Cardiol.* 2017;119:1193–1198.
106. Gu X, Yang X, Li Y, Cao J, Li J, Liu X, Chen J, Shen C, Yu L, Huang J, Gu D. Usefulness of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as predictors of cardiovascular disease in Chinese. *Am J Cardiol.* 2015;116:1063–1070.
107. van den Berg MJ, van der Graaf Y, de Borst GJ, Kappelle LJ, Nathoe HM, Visseren FJ; SMART Study Group. Low-density lipoprotein cholesterol, nonhigh-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B and cardiovascular risk in patients with manifest arterial disease. *Am J Cardiol.* 2016;118:804–810.
108. van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem.* 2011;57:490–501.
109. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis.* 2012;225:444–449.
110. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk prediction among women. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:287–296.
111. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1146–1156.
112. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:851–860.
113. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines Committees (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769–1818.
114. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly Jr DD, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith Jr SC. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1785–1822.
115. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319:1566–1579.
116. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1666–1675.
117. McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *Int J Clin Pract.* 2016;70:886–897.
118. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. Authors/Task Force Members 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953–2041.
119. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–1722.
120. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecroq S, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–2107.
121. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem.* 2009;55:473–480.
122. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2006;259:481–492.
123. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, nonHDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e007579.
124. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:316–322.
125. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? *Am J Med.* 2014;127:364–369.
126. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith Jr SC, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Rozekurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMeets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith Jr SC, Tomaselli GF. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:S76–S99.
127. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009;169:659–669.
128. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:398–406.
129. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010;7:e1000252.
130. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ.* 2018;361:k2139.
131. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J.* 2016;37:1079–1081.
132. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Roxxode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:1209–1217.
133. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, Sacks FM, Svetkey LP, Vogt TM, Conlin PR, Simons-Morton DG, Carter-Edwards L, Harsha DW. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hyper-

- ension (DASH) Trial DASH Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1999;34:472–477.
134. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014;17:2769–2782.
 135. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, Galvano F, Kales SN. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57:3218–3232.
 136. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–785.
 137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018;378:2441–2442.
 138. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:S5–S21.
 139. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:1060–1080.
 140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:30–42.
 141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:556–572.
 142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232:346–360.
 143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85:928.
 144. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, Bernini F, Visioli F, Bianchi A, Canzone G, Crescini C, de Kreutzenberg S, Ferrara N, Gambacciani M, Ghiselli A, Lubrano C, Marelli G, Marrocco V, Montemurro V, Parretti D, Pedretti R, Perticone F, Stella R, Marangoni F. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels An intersociety position paper. *Pharmacol Res*. 2018;134:51–60.
 145. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014;9:e98611.
 146. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:1689–1693.
 147. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy Jr WS, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:285–293.
 148. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17:1001–1011.
 149. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol cardiovascular disease: a systematic review meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:276–294.
 150. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep*. 2013;2:274–282.
 151. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD003817.
 152. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Breaecker N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chiotti A. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12:147.
 153. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999;319:1523–1528.
 154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:632–646.
 155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy Jr WS, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. 2012;13:1048–1066.
 156. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 2003;167:149–158.
 157. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13:474–483.
 158. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2014;30:503–510.
 159. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyens C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119:1322–1334.
 160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B, Chardigny JM. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr*. 2014;112:1914–1922.
 161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2009;48:9–19.
 162. Katorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299–1313.
 163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;37:283–290.
 164. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1146–1155.
 165. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D. Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group NutriCoDE Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific Nutrition surveys. *BMJ*. 2014;348:g2272.
 166. Schwingshackl L, Bogensberger B, Bencic A, Knuppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res*. 2018;59:1771–1782.
 167. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:320–328.
 168. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J*. 2012;164:117–124.
 169. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347:1483–1492.
 170. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.
 171. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32:2168–2173.
 172. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:560–566.
 173. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:1144–1154.
 174. Taskiran MR, Soderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietiläinen KH, Rasanen S, Lundbom N, Bjornson E, Eliasson B, Mancina RM, Romeo S, Almeras N, Pepa GD, Vetrani C, Prinster A, Annuzzi G, Rivellese A, Despres JP, Boren J. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med*. 2017;282:187–201.
 175. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Kadic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Rebuffon D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ; Look Ahead Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–154.
 176. Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, Adachi-Mejia AM, Blunt HB, Bagley PJ, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:257–268.
 177. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009;119:902–907.

178. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:515–525.
179. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellesse AA. How well can we control dyslipidemias through lifestyle modifications? *Curr Cardiol*. 2016;18:66.
180. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3:e419–e428.
181. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, Gupta R, Lear S, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Mony P, Varma RP, Kumar R, Chifamba J, Alhabib KF, Mohammadifard N, Oguz A, Lanas F, Rozanska D, Bostrom KB, Yusuf K, Tsolkile LP, Dans A, Yusufali A, Orlandini A, Poirier P, Khatib R, Hu B, Wei L, Yin L, Deeraili A, Yeates K, Yusuf R, Ismail N, Mozaffarian D, Teo K, Anand SS, Yusuf S. Prospective Urban Rural Epidemiology study investigators Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;392:2288–2297.
182. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, SirtoriC Zambona; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:51–516.
183. Global Burden of Disease 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392:1015–1035.
184. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Williet P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melder O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufouur JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer II DG, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Gironi S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhaneen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391:1513–1523.
185. De Backer GG. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1429–1430.
186. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD011472.
187. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellesse AA. Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:2–17.
188. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:772–780.
189. Mas R, Castano G, Illnait J, Fernandez L, Fernandez J, Aleman C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65:439–447.
190. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig*. 2005;25:701–707.
191. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and Hypertension. *J Ethnopharmacol*. 2015;161:69–81.
192. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV. American Heart Association Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e1–e23.
193. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol*. 2012;6:5–18.
194. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle Jr RT, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
195. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:257–264.
196. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:1057–1066.
197. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA. ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9:758–769.
198. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2541–2548.
199. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:799–807.
200. Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, Thakker KM, Lela A, Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibrate acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7:465–474.
201. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010;51:1546–1553.
202. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, Schwartz GG. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation*. 2004;110:1406–1412.
203. Khera AV, Everet BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014;129:635–642.
204. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109:III39–III43.
205. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120:229–243.
206. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:10–17.
207. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2006;95:393–404.
208. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*. 1995;91:2274–2282.
209. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*. 1998;97:946–952.
210. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282:2340–2346.
211. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104:109–124.
212. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med*. 2010;170:1024–1031.
213. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
214. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C; Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829–839.
215. Naci H, Bruggs JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:641–657.
216. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133:1073–1080.
217. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407–415.
218. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2014;2:289–297.
219. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. GISSI-HF Investigator. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231–1239.
220. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. German Diabetes and Dialysis Study Investigators Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238–248.
221. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grønhaugen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G,

- McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wu' thrich RP, Gottlow M, Johnson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395–1407.
222. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairititchai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. 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;377:2181–2192.
223. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C; Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7:e29849.
224. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD007514.
225. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008623.
226. Rahimi K, Bhala N, Kamphuisen P, Emberson J, Biere-Rafi S, Krane V, Robertson M, Wikstrand J, McMurray J. Effect of statins on venous thromboembolic events: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9:e1001310doi: 10.1371/journal.pmed.1001310. Epub 18 September 2012.
227. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW. PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;342:d1250.
228. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1744–1753.
229. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD008565.
230. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD003160.
231. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, Schneider J, Wang H, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS, Sever PS, Robinson JG, Honarpour N, Wasserman SM, Ott BR. EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633–643.
232. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozlu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39:2526–2539.
233. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532–2561.
234. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012–1022.
235. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97:52C–60C.
236. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403–414.
237. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol*. 2006;97:32C–43C.
238. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P. ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised doubleblind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389:2473–2481.
239. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:464–474.
240. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:390–399.
241. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, BaccaraDinet MT, Gipe D. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol*. 2014;8:554–561.
242. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother*. 2013;47:398–404.
243. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:264–271.
244. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126:1287–1292.
245. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, PihlajAMaki J, Valenti L. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63:705–712.
246. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci*. 2005;329:62–65.
247. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735–742.
248. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA*. 2011;305:2556–2564.
249. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:148–152.
250. Swerdlow DJ, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Aminz A, Li K, Palmén J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der AD, Frouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubeck JA, Kubinova R, Bacciviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, Consortium D, Consortium M, InterAct C, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech A, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarencu P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Kumari N, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimaki M, Timponi NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevodova M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N, HMGCoenzyme A. reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385:351–361.
251. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149–2156.
252. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, Donner A, Mamdani M, Douketis JD, Arima H, Chalmers J, MacMahon S, Tirschwell DL, Psaty BM, Bushnell CD, Aguilar MI, Capampangan DJ, Werring DJ, De Rango P, Viswanathan A, Danchin N, Cheng CL, Yang YH, Verdell BM, Lai MS, Kennedy J, Uchiyama S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Mrkobrada M. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:2233–2242.
253. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD005019.
254. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol*. 2006;97:748–755.
255. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2258–2265.
256. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3:547–557.
257. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med*. 2011;365:285–287.
258. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:397.
259. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:89–94.
260. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol*. 2008;101:95–97.

261. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:415–427.
262. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265:568–580.
263. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shah AK, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2012;223:251–261.
264. Jones MR, Nwose OM. Role of colessevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13:315–323.
265. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA. Gaus-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:1580–1590.
266. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343–1356.
267. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160:785–794e10.
268. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Luscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J.* 2018;39:2540–2545.
269. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, König I, Asselta R, Merlino PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JJ, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S; Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014;371:2072–2082.
270. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem.* 2016;23:983–999.
271. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:495–507.
272. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I, Sattar S, Ahmed H, Kaluski E, Krasuski R. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:844–853.
273. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39:1172–1180.
274. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017;227:850–857.
275. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med.* 2014;31:2–14.
276. The Lipid Research Clinics Program. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis.* 1983;36:467–479.
277. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984;251(3):351–364.
278. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med.* 1992;152:1399–1410.
279. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colessevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:401–409.
280. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villeger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154–156.
281. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:273–293.
282. Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24:895–907.
283. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30:297–304.
284. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011748.
285. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, Nativel B, Pichelin M, Cariou B, Bourane S, Tang L, Farnier M, Raal FJ, Lambert G. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:592–598.
286. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langset G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489–1499.
287. Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of Atherosclerosis treatment? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15:491–494.
288. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, Du Y, Ferrand AC, Ginsberg HN, Stein EA. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol.* 2014;114:711–715.
289. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langset G, Bays H, Blom DJ, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1278–1288.
290. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. OpenLabel Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500–1509.
291. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2016;164:600–607.
292. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:1023–1030.
293. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torgorus N, Brewer Jr HB, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network metaanalysis. *Eur Heart J.* 2016;37:536–545.
294. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, Hartwig FP, Horta BL, Hyppönen E, Power C, Moldovan M, van Iperen E, Hovingh GK, Demuth I, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, Demuth J, Bertram L, Liu T, Coassin S, Willleit J, Kiechl S, Willleit K, Mason D, Wright J, Morris R, Wanamethee G, Whincup P, Ben-Shlomo Y, McLachlan S, Price JF, Kivimaki M, Welch C, Sanchez-Galvez A, Marques-Vidal P, Nicolaides A, Panayiotou AG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Matullo G, Fiorito G, Guarrera S, Sacordero C, Wareham NJ, Langenberg C, Scott R, Luan J, Bobak M, Malyutina S, Pajak A, Kubinova R, Tamosiunas A, Pikhart H, Husemoen LL, Graru N, Pedersen O, Hansen T, Linneberg A, Simonsen KS, Cooper J, Humphries RS, Brilliant M, Kitchner T, Hakonarson H, Carrell DS, McCarty CA, Kirchner HL, Larson EB, Crosslin DR, de Andrade M, Roden DM, Denny JC, Carty C, Hancock S, Attia J, Holliday E, O'Donnell M, Yusuf S, Chong M, Pare G, van der Harst P, Said MA, Eppinga RN, Verweij N, Snieder H, LifeLines Cohort study g, Christen T, Mook-Kanamori DO, Gustafsson S, Lind L, Ingelsson E, Pazoki R, Franco O, Hofman A, Uitterlinden A, Dehghan A, Teumer A, Baumeister S, Dorr M, Lerch MM, Volker U, Volzke H, Ward J, Pell JP, Smith DJ, Meade T, Maitland-van der Zee AH, Baranova EV, Young R, Ford I, Campbell A, Padmanabhan S, Bots ML, Grobbee DE, Froguel P, Thuillier D, Balkau B, Bonnefond A, Cariou B, Smart M, Bao Y, Kumari M, Mahajan A, Ridker PM, Chasman DI, Reiner AP, Lange LA, Ritchie MD, Asselbergs FW, Casas JP, Keating BJ, Preiss D, Hingorani AD. UCLEB consortium Sattar N. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:97–105.
295. Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1391–1398.
296. de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care.* 2018;41:364–367.
297. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified

- analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941–950.
298. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:752–763.
 299. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571–1582.
 300. Ridker PM, Tardif JC, Amarencio P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJP, Kim AM, Koenig W, Nissen S, Revkin J, Rose LM, Santos RD, Schwartz PF, Shear CL, Yunis C. SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antirugabody formation with bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376:1517–1526.
 301. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Averna MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Proport KJ, Sasiele WJ, Bloedon LT, Rader DJ. Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381:40–46.
 302. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikwaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356:148–156.
 303. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:467.
 304. Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ, Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:367–376.
 305. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*. 2010;126:314–345.
 306. Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–1574.
 307. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. FIELD study investigators Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–1861.
 308. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237–1245.
 309. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Witt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410–418.
 310. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992;86:839–848.
 311. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325:11–39.
 312. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2015;191:138–148.
 313. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014;349:g4379.
 314. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencio P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267–272.
 315. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2061–2071.
 316. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492–498.
 317. Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:124.
 318. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarencio P, Elam M, Ginsberg H, Hiatt WR, Ishibashi S, Koenig W, Nordestgaard BG, Fruchart JC, Libby P, Ridker PM. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018;206:80–93.
 319. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99:3C–18C.
 320. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292:2585–2590.
 321. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:804–811.
 322. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ. FIELD study investigators. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:950–955.
 323. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:19–30.
 324. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of icosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol*. 2012;110:984–992.
 325. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol*. 2011;108:682–690.
 326. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol*. 2014;8:94–106.
 327. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnstrom M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2018;12:321–330.
 328. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD003177.
 329. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1540–1550.
 330. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006;332:752–760.
 331. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantisi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F. GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: timecourse analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105:1897–1903.
 332. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Pedersen TR, Ridker PM, Ray K, Karlson BW, Lundstrom T, Wolski K, Nissen SE. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol*. 2018;41:1281–1288.
 333. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Albert CM, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE. VITAL Research Group Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23–32.
 334. Brasy TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens Jr FL, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:113–241.
 335. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*. 2008;101:20B26B.
 336. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109–2122.
 337. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, Packard CJ, Laufs U, Brook RD, Oliver-Williams C, Butterworth AS, Danesh J, Smith GD, Catapano AL, Sabatine MS. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA*. 2017;318:947–956.
 338. Fitzgerald C, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017;376:41–51.
 339. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in

- patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376:1430–1440.
340. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin.* 2018;36:257–264.
 341. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statinintolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195–203.
 342. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM. CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380:1022–1032.
 343. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, Natarajan P, Klarin D, Emdin CA, Zekavat SM, Nomura A, Erdmann J, Schunkert H, Samani NJ, Kraus WE, Shah SH, Yu B, Boerwinkle E, Rader DJ, Gupta N, Frossard PM, Rasheed A, Danesh J, Lander ES, Gabriel S, Saleheen D, Musunuru K, Kathiresan S. PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2054–2063.
 344. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, Chyu KY, Sasiela WJ, Chan KC, Brisson D, Khoury E, Banerjee P, Gusarova V, Gromada J, Stahl N, Yancopoulos GD, Hovingh GK. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2017;377:296–297.
 345. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, Yu R, Hurh E, Paz E, McEvoy BW, Baker BF, Pham NC, Digenio A, Hughes SG, Geary RS, Witztum JL, Crooke RM, Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med.* 2017;377:222–232.
 346. Graham MJ, Lee RG, Bell III TA, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burke J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res.* 2013;112:1479–1490.
 347. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, DuFour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, Moriarty P, Hughes S, Jones R, Witztum JL, Gaudet D. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* Supp 2017;28:e1–e2.
 348. Gaudet D, Digenio A, Alexander V, Arca M, Jones A, Stroes E, Bergeron J, Civeira F, Hemphill L, Blom D, Flaim J, Hughes S, Geary R, Tsimikas S, Witztum J, Bruckert E. The approach study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *Atherosclerosis.* 2017;263:e10.
 349. Rocha NA, East C, Zhang J, McCullough PA. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:62.
 350. Didichenko SA, Navdaev AV, Cukier AM, Gille A, Schuetz P, Spycher MO, Therond P, Chapman MJ, Kontush A, Wright SD. Enhanced HDL functionality in small HDL species produced upon remodeling of HDL by reconstituted HDL CSL112: effects on cholesterol efflux, anti-inflammatory and antioxidative activity. *Circ Res.* 2016;119:751–763.
 351. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, Graham MJ, Hughes SG, Yu R, Singleton W, Baker BF, Bhanot S, Crooke RM. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:1408–1415.
 352. Viney N, van Capelleve JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Crooke RM, Crooke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet.* 2016;388:2239–2253.
 353. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem.* 2018;25:1538–1548.
 354. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, Hamilton-Craig I, Alexander DD, Davidson MH. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10:905–914.
 355. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boehholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation.* 2018;138:770–781.
 356. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tereshakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis.* 2014;237:319–335.
 357. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gudarsani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytykainen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, MullerNurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Eyrjolfsson GI, Gigante G, Goodarzi MO, Grallert H, Gravitto ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen
 - TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Schärnagl H, Sealey J, Silander K, Stancakova A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Jarvelin MR, Jula A, Kahonen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooper JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermost T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Wallenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbutter BH, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdóttir U, Chasman DI, Rotter JJ, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45:1274–1283.
 358. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27:131–140.
 359. Ripatti P, Ramo JT, Soderlund S, Surakka I, Matikainen N, Pirinen M, Pajukanta P, Sarin AP, Service SK, Laurila PP, Ehnholm C, Salomaa V, Wilson RK, Palotie A, Freimer NB, Taskinen MR, Ripatti S. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. *PLoS Genet.* 2016;12:e1006078.
 360. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:274–282.
 361. Akiyama LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e016461.
 362. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation.* 2016;133:1067–1072.
 363. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34:3478–3490a.
 364. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893–896.
 365. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/HH/Cons/99.2. Geneva: World Health Organization; 1999. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346> (17 July 2019).
 366. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Luscher TF, Sinning D, Tokgozlu O, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL. European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2017;38:2245–2255.
 367. Ridker PM, Revkin J, Amarencu P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzatti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Poniakowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators Cardiovascular efficacy and safety of bocicizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527–1539.
 368. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Boren J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35:2146–2157.
 369. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Familial hypercholester-

- olaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425–2437.
370. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BV, Cassim D, Francis GA, Gagne C, Gaudet D, Morrison KM, Wiegman A, Turner T, Miller E, Kusters DM, Raichlen JS, Martin PD, Stein EA, Kastelein JJP, Hutten BA. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017;136:359–366.
371. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, Ramaswami U. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD006401.
372. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1095–1097.
373. Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:133–139.
374. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from Atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res*. 2009;50:S183–S188.
375. Marais D. Dysbetalipoproteinemia: an extreme disorder of remnant metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:292–297.
376. Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:335–346.
377. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:352–362.
378. Bauer RC, Khetarpal SA, Hand NJ, Rader DJ. Therapeutic targets of triglyceride metabolism as informed by human genetics. *Trends Mol Med*. 2016;22:328–340.
379. Gaudet D, Methot J, Dery S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) Gene Therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther*. 2013;20:361–369.
380. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res*. 2013;112:1405–1408.
381. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalu AB, Noto D, D'Erasmo L, Di Costanzo A, Marçais C, Alvarez-Sala Walther LA, Banach M, Boren J, Cramb R, Gouni-Berthold I, Hughes E, Johnson C, Pinto X, Reiner Z, van Lennepe JR, Soran H, Stefanutti C, Stroes E, Bruckert E. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis*. 2018;275:265–272.
382. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronaemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015;14:8.
383. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol*. 2012;12:317–324.
384. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20:497–504.
385. Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, Mariano C, Lobarinhas G, Guerra A, Mansilha H, Cortez-Pinto H, Bourbon M. Lysosomal acid lipase deficiency: a hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol*. 2017;11:477–484e2.
386. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, Coker M, Consuelo-Sanchez A, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Erbe R, Ezgu F, Ficiocioglu C, Furuya KN, Kane J, Laukaitis C, Mengel E, Neilan EG, Nightingale S, Peters H, Scarpa M, Schwab KO, Smolka V, Valayannopoulos V, Wood M, Goodman Z, Yang Y, Eckert S, Rojas-Caro S, Quinn AG. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med*. 2015;373:1010–1020.
387. Hague W, Forder P, Simes J, Hunt D, Tonkin A. LIPID Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study. *Am Heart J*. 2003;145:643–651.
388. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1997;96:4211–4218.
389. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC. FIELD Study Investigators Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia*. 2014;57:2296–2303.
390. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod*. 2002;17:2307–2314.
391. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:221–231.
392. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Women's Health Initiative Investigators Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523–534.
393. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J*. 2012;33:562–563.
394. Second Joint Task Force of European and other Societies. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J*. 1998;19:1434–1503.
395. Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RM, Bots ML. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998–2010. *Eur Heart J*. 2013;34:3198–3205.
396. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, Spatz ES, Desai NR, Rana JS, Virani SS, Blankstein R, Khera A, Blaha MJ, Blumenthal RS, Lloyd-Jones D, Nasir K. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: insights from the medical expenditure panel survey. *JAMA Cardiol*. 2017;2:56–65.
397. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA*. 2014;312:1136–1144.
398. Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in elderly people needs rethinking. *BMJ*. 2007;335:285–287.
399. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017;3:1.
400. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376:1407–1418.
401. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, Thim T, Jensen LO, Raugaard B, Botker HE, Sorensen HT, Maeng M. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a real-world population receiving appropriate prophylactic treatment. *Diabetes Care*. 2017;40:1103–1110.
402. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.
403. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514–1523.
404. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56:686–695.
405. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hincliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:588–597.
406. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301–1313.
407. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as driving force in coronary heart disease? *Gut*. 2017;66:213–214.
408. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:99–114.
409. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765–775.
410. Levesque V, Poirier P, Despres JP, Almeras N. Relation between a simple lifestyle risk score and established biological risk factors for cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2017;120:1939–1946.
411. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239:483–495.
412. Taskinen MR, Boren J. Why is apolipoprotein CIII emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease? *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:59.
413. Boren J, Watts GF, Adiels M, Soderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, Lundbom N, Matikainen N, Kahri J, Verges B, Barrett PH, Taskinen MR. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: multicenter-tracerkinetic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:2218–2224.
414. Gortals PL, Nock R, Son NH, Rams B, Lew I, Gonzales JC, Thacker BE, Basu D, Lee RG, Mullick AE, Graham MJ, Goldberg IJ, Crooke RM, Witztum JL, Esko JD. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest*. 2016;126:2855–2866.
415. Mark L, Vallejo-Vaz AJ, Reiber I, Paragh G, Kondapally Seshasai SR, Ray KK. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. *Atherosclerosis*. 2015;241:62–68.
416. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A. Fenofibrate Intervention Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32:493–498.
417. Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Costabile G, Marra M, Santangelo C, Masella R, Rivellese AA. Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:531–538.
418. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–125.
419. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S86–S104.
420. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Morysuef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tu~non J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg G. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis

- of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5). 2019; pii: S2213-8587(19)30158-5. [Epub ahead of print] Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 July 8.
421. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, Lopez C, O'Connor PJ, Sweeney ME, Weiss D, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm R, Ismail-Beigi F, Goff Jr DC, Fleg JL, Rosenberg Y, Byington RP. ACCORDION Study Investigators Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol.* 2017;2:370–380.
 422. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol.* 2010;141:157–166.
 423. Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, Nakamura J, Maegawa H, Yoshioka N, Tanizawa Y, Watada H, Suganami H, Ishibashi S. Effects of pemafibrate, a novel selective PPARalpha modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2018;41:538–546.
 424. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, De Ferrari GM, Colivicchi F, Desideri G, Temporelli PL. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28:197–205.
 425. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, Ketchum SB, Doyle Jr RT, Murphy SA, Soni PN, Braeckman RA, Juliano RA, Ballantyne CM. REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol.* 2017;40:138–148.
 426. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendrusz K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1529–1539.
 427. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia.* 2003;46:760–765.
 428. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism.* 2014;63:181–187.
 429. Annuzzi G, Iovine C, Mandarino B, Patti L, Di Marino L, Riccardi G, Rivellese AA. Effect of acute exogenous hyperinsulinaemia on very low density lipoprotein subfraction composition in normal subjects. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:118–124.
 430. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:438–445.
 431. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J.* 2011;32:1409–1415.
 432. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolksi K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary Atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:255–262.
 433. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. *J Clin Lipidol.* 2016;10:1081–1090.
 434. Gencer B, Koskinen KC, Räber L, Karagiannis A, Nanchen D, Auer R, Carballo D, Carballo S, Klingenberg R, Heg D, Matter CM, Lüscher TF, Roudoni N, Mach F, Windecker S. Eligibility for PCSK9 inhibitors according to American College of Cardiology (ACC) and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) guidelines after acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006537.
 435. Kureshi F, Kennedy KF, Jones PG, Thomas RJ, Arnold SV, Sharma P, Fendler T, Buchanan DM, Qintar M, Ho PM, Nallamothu BK, Oldridge NB, Spertus JA. Association between cardiac rehabilitation participation and health status outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol.* 2016;1:980–988.
 436. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellert H, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndegegn T, Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J.* 2017;38:3056–3065.
 437. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, Bash LD, Ashton V, Horack M, Almahmeed W, Chiang FT, Poh KK, Brudi P, Ambegaonkar B. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis.* 2017;266:158–166.
 438. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. for the 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;292:1307–1316.
 439. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, Gorny B, Wirianta J, Kubica J, Kelm M, de Boer MJ, Suryapranata H. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;113:1753–1764.
 440. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. 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;46:1405–1410.
 441. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1294–1296.
 442. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiger A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. 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;285:1711–1718.
 443. Berwanger O, Santucci EV, de Barros ESPGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, Santos RHN, Laranjeira LN, Egidio FM, Borges de Oliveira JA, Dall Orto FTC, Beraldo de Andrade P, Biener IRC, Bosso CE, Mangione JA, Polanczyk CA, Sousa A, Kalil RAK, Santos LM, Sposito AC, Rech RL, Sousa ACS, Baldissera F, Nascimento BR, Giraldez R, Cavalcanti AB, Pereira SB, Mattos LA, Armaganian LV, Guimaraes HP, Sousa J, Alexander JH, Granger CB, Lopes RD. SECURE-PCI Investigators. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:1331–1340.
 444. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, Murphy SA, Park JG, Braunwald E, Giugliano RP. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006901.
 445. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:353–361.
 446. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, White JA, Mach F, Van de Werf F, Dalby AJ, White HD, Tershakovec AM, Cannon CP, Braunwald E. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2017;136:2440–2450.
 447. Pokharel Y, Chinnakondepalli K, Vilain K, Wang K, Mark DB, Davies G, Blazing MA, Giugliano RP, Braunwald E, Cannon CP, Cohen DJ, Magnuson EA. Impact of ezetimibe on the rate of cardiovascular-related hospitalizations and associated costs among patients with a recent acute coronary syndrome: results from the IMPROVE-IT trial (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e003201.
 448. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, Murphy SA, White JA, Kesaniemi YA, Pedersen TR, Brady AJ, Mitchell Y, Cannon CP, Braunwald E. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:911–921.
 449. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, Tobaru T, Tanaka H, Oka T, Endoh Y, Saito K, Uchida T, Matsui K, Ogawa H. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin/ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J.* 2017;38:2264–2276.
 450. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kuder JF, Murphy SA, Wiviott SD, Kurtz CE, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation.* 2018;138:756–766.
 451. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017;390:1962–1971.
 452. Koskinen KC, Windecker S, Buhayer A, Gencer B, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Muller O, Matter CM, Raber L, Heg D, Mach F. EVOPACS Investigators. Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial. *Clin Cardiol.* 2018;41:1513–1520.
 453. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: metaanalysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3:225–234.
 454. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciacio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation.* 2011;123:1622–1632.
 455. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:332–339.
 456. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2157–2163.
 457. Di Sciacio G, Patti G, Pasceri V, Gasparidone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for

- Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:558–565.
458. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Kołodziejczak MM, Palmer SC, Dias S, Buffon A, Kubica J, Kowalewski M, Jadczyk T, Laskiewicz M, Jedrzejek M, Brockmeyer M, Airoldi F, Rusopo M, De Servi S, Wojakowski W, O'Connor C, Strippoli GF. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures—a systematic review and network metaanalysis. *PLoS One*. 2017;12:e0168726.
459. Amareno P, Bogousslavsky J, Callahan III A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549–559.
460. Amareno P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453–463.
461. Merwick A, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivrot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsvigoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke*. 2013;44:2814–2820.
462. Flint AC, Conell C, Ren X, Kamel H, Chan SL, Rao VA, Johnston SC. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke*. 2017;48:1788–1794.
463. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events, death with pravastatin in patients with coronary heart disease, a broad range of initial cholesterol levels., The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–1357.
464. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*. 1997;3:249–254.
465. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation*. 2007;115:576–583.
466. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248–2261.
467. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009.
468. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. PROVE IT-TIMI 22 Investigators Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2326–2331.
469. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, Rahimi K, Colhoun HM, Waters DD, LaRosa JC, Amareno P, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Koren MJ, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, MacFadyen JG, Solomon SD, Davis BR, Simpson LM, Nakamura H, Mizuno K, Marfisi RM, Marchioli R, Tognoni G, Athyros VG, Ray KK, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, McMurray JJ. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J*. 2015;36:1536–1546.
470. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; 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;372:1231–1239.
471. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12:e0171168.
472. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray J, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:434–441.
473. Bayes-Genis A, Nunez J, Zannad F, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Lang CC, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwiderman AH, Metra M, Lupon J, Voors AA. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSAT-CHF subanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2128–2136.
474. Francis GS. Cholesterol and heart failure: is there an important connection? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2137–2138.
475. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223–1230.
476. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, Rukh G, Dufresne L, Almgren P, Owens DS, Harris TB, Peloso GM, Kerr KF, Wong Q, Smith AV, Budoff MJ, Rotter JJ, Cupples LA, Rich S, Kathiresan S, Orho-Melander M, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS, Thanassoulis G; Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CGAR) Extracoronary Calcium Working Group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcification and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014;312:1764–1771.
477. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:692–711.
478. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001;104:2205–2209.
479. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121:306–314.
480. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2389–2397.
481. Dichtl W, Alber HF, Feuchtnner GM, Hintringer F, Reinthaler M, Bartel T, Sussenbacher A, Grandner W, Ulmer H, Pachinger O, Müller S. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol*. 2008;102:743–748.
482. Thiago L, Tsuji SR, Nyong J, Puga ME, Gois AF, Macedo CR, Valente O, Atallah AN. Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD009571.
483. Zhao Y, Nicoll R, He YH, Henein MY. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;246:318–324.
484. Greve AM, Bang CN, Boman K, Egstrup K, Forman JL, Kesaniemi YA, Ray S, Pedersen TR, Best P, Rajamannan NM, Wachtell K; Effect modifications of lipid-lowering therapy on progression of aortic stenosis (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Study). *Am J Cardiol*. 2018;121:739–745.
485. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amareno P, Pedersen T, Barker P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT IDEAL and SPARCL). *Am J Cardiol*. 2014;113:1378–1382.
486. Huded CP, Benck LR, Stone NJ, Sweis RN, Ricciardi MJ, Malaisrie SC, Davidson CJ, Flaherty JD. Relation of intensity of statin therapy and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2017;119:1832–1838.
487. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001111.
488. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:825–830.
489. Franczyk-Skora B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polonski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11:758–767.
490. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–352.
491. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of Atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:1605–1612.
492. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073–2081.
493. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:554–562.
494. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:182.
495. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Cabelira DD; 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.
496. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD007784.
497. Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant*. 2016;6:125–134.
498. Bangbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7:110–127.
499. Numakura K, Kagaya H, Yamamoto R, Komine N, Saito M, Hiroshi T, Akihama S, Inoue T, Narita S, Tsuchiya N, Habuchi T, Nioka T, Miura M, Satoh S. Characterization of clinical and genetic risk factors associated with dyslipidemia after kidney transplantation. *Dis Markers*. 2015;2015:179434.
500. Pinto AS, Chandlani MF, Guerra LT, Cabelira DD, Krueel CD. Dietary management for dyslipidemia in liver transplant recipients. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29:246–251.
501. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12:1975–1982.
502. Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct

- metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:850–857.
503. Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, Mourad G. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc*. 2006;38:2311–2313.
 504. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8:1384–1392.
 505. Li HY, Li B, Wei YG, Yan LN, Wen TF, Zhao JC, Xu MQ, Wang WT, Ma YK, Yang JY. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients. *Dig Dis Sci*. 2012;57:204–209.
 506. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res*. 2002;43:1170–1180.
 507. Page RL, Miller II, Lindenfeld GGJ. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation*. 2005;111:230–239.
 508. Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, Walsh MJ, Alwyn I, Peltekian KM. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl*. 2009;15:504–508.
 509. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation*. 2009;87:771–775.
 510. Aboyan M, Bartelink V, Baumgartner ML, Clement I, Collet D, Cremonesi JP, De Carlo A, Erbel M, Fowkes R, Heras FG, Kownator M, Minar S, Ostergren E, Poldermans J, Riambau D, Roffi V, Rother M, Sievert J, van Sambeek H, Zeller MT; European Stroke Organisation/Tenders, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2851–2906.
 511. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:2157–2162.
 512. Aung PP, 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.
 513. 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 placebocontrolled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–2016.
 514. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglou L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137:338–350.
 515. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1780–1788.
 516. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1107–1109.
 517. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff Jr DC, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ; Accord Study Group, Accord Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233–244.
 518. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687–1697.
 519. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2605–2613.
 520. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32:286–293.
 521. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puechleao P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39:967–975; discussion 975–976.
 522. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:980–989.
 523. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32:598–610.
 524. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:317–325.
 525. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
 526. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity*. 2017;47:621–634.
 527. Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donck C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017;816:3–13.
 528. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med*. 1930;52:561–571.
 529. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E. PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:1528–1536.
 530. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973–979.
 531. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836–843.
 532. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387–1397.
 533. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Ashby D, Tzoulaki I, Brown IJ, Mt-Isa S, McCarthy MI, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruokonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waeber G, Jarvelin MR, Mooser V, Scott J, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins J, Kooner JS. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2009;302:37–48.
 534. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino Sr RB, Danker N, DaveySmith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310–1320.
 535. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1897–1908.
 536. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, Cook NR, Ridker PM, Kwiatkowski DJ. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet*. 2005;69:623–638.
 537. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*. 2013;168:5126–5134.
 538. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Numele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith Jr SC, Sperling L, Virani SS, Yeboah J; 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018. S07351097:39033–39038.
 539. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, Mach F. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1231–1236.
 540. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, Tereshakovec AM, Blazing MA, Braunwald E. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132:1224–1233.
 541. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20–28.
 542. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–2207.
 543. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto Jr AM. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959–1965.
 544. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E; Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after

- myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998;98:839–844.
545. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175–1182.
 546. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, Franca CN, Santana JM, Izar MC. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci*. 2013;92:845–851.
 547. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, Ferri C, Giorgini P. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:1175–1190.
 548. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1131.
 549. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost*. 2009;7:332–339.
 550. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturrriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Payernter NP, Glynn RJ; CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019;380:752–762.
 551. Weber C, Badimon L, Mach F, van der Vorst EPC. Therapeutic strategies for Atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017;117:1258–1264.
 552. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*. 2006;97:61–67.
 553. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S47–S57.
 554. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*. 2012;56:374–380.
 555. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, Ford I, Mills PR. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0151587.
 556. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015;58:1109–1117.
 557. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010;121:1069–1077.
 558. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P; Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39:508–579.
 559. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333–1341.
 560. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One*. 2010;5:e13957.
 561. Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*. 2009;30:1046–1056.
 562. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:634–642.
 563. Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerçeklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health*. 2013;13:11–35.
 564. Heintz E, Gerber-Grote A, Ghabri S, Hamers FF, Rupel VP, Slabe-Erker R, Davidson T; EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 7, Subgroup 3. Is there a European view on health economic evaluations? Results from a synopsis of methodological guidelines used in the EUnetHTA partner countries. *Pharmacoeconomics*. 2016;34:59–76.
 565. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12:409–418.
 566. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health*. 2010;100:590–595.
 567. Hotchkiss JW, Davies CA, Dundas R, Hawkins N, Jhund PS, Scholes S, Bajekal M, O'Flaherty M, Critchley J, Leyland AH, Capewell S. Explaining trends in Scottish coronary heart disease mortality between 2000 and 2010 using IMPACTSEC model: retrospective analysis using routine data. *BMJ*. 2014;348:g1088.
 568. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One*. 2012;7:e41842.
 569. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health*. 2014;17:517–524.
 570. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A. MedCHAMPS project team. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One*. 2014;9:e84445.
 571. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One*. 2015;10:e0118353.
 572. O'Keefe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open*. 2013;3:e002837.
 573. Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ*. 2011;343:d4044.
 574. Muennig PA, Epstein M, Li G, DiMaggio C. The cost-effectiveness of New York City's Safe Routes to School Program. *Am J Public Health*. 2014;104:1294–1299.
 575. Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, Rutt C, Brownson RC, Powell KE, Heath G, Kohl III HW, Teutsch S, Cawley J, Lee IM, West L, Buchner DM. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. *Am J Prev Med*. 2008;35:578–588.
 576. Jørgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Løgstrup S, Volpe M, Maluytina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D. PEP section of EAQR Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:409–421.
 577. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation*. 2011;123:2870–2891.
 578. Dalziel K, Segal L. Time to give Nutrition interventions a higher profile: cost-effectiveness of 10 Nutrition interventions. *Health Promot Int*. 2007;22:271–283.
 579. Ahern AL, Wheeler GM, Aveyard P, Boyland EJ, Halford JCG, Mander AP, Woolston J, Thomson AM, Tsiountsioura M, Cole D, Mead BR, Irvine L, Turner D, Suhrcke M, Pimpin L, Retat L, Jaccard A, Webber L, Cohn SR, Jebb SA. Extended and standard duration weight-loss programme referrals for adults in primary care (WRAP): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:2214–2225.
 580. Neumann A, Lindholm L, Norberg M, Schoffer O, Klug SJ, Norstrom F. The cost-effectiveness of interventions targeting lifestyle change for the prevention of diabetes in a Swedish primary care and community based prevention program. *Eur J Health Econ*. 2017;18:905–919.
 581. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Longterm effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax*. 2010;65:711–718.
 582. Forster M, Veerman JL, Barendregt JJ, Vos T. Cost-effectiveness of diet and exercise interventions to reduce overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:1071–1078.
 583. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750–758.
 584. Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, Welch K, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011;15:1–182.
 585. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The cost-effectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Health Econ*. 2013;14:789–797.
 586. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*. 2014;35:290–298.
 587. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1823–1832.
 588. Heller DJ, Coxson PG, Penko J, Pletcher MJ, Goldman L, Odden MC, Kazi DS, Bibbins-Domingo K. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. *Circulation*. 2017;136:1087–1098.
 589. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;314:142–150.
 590. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R; Heart Protection Study C. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ*. 2006;333:1145.
 591. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*. 2007;11:1–160iii-iv.
 592. Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. *J Med Econ*. 2017;20:723–731.

593. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jonsson B. IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J*. 2007;28:1448–1453.
594. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, Greving JP, Dorresteijn JA, Visseren FL. Cost-effectiveness of intensifying lipid-lowering therapy with statins based on individual absolute benefit in coronary artery disease patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004648.
595. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Milicic D, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Vulic D, Wood D; On Behalf Of The Euroaspire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:2007–2018.
596. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health*. 2009;12:489–497.
597. Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen KP, Lewis BS, Torp-Pedersen C, Ceconi C, Funck-Brentano C, Kaski JC, Niessner A, Tamargo J, Walther T, Wassmann S, Rosano G, Schmidt H, Saely CH, Drexel H. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J*. 2017;38:2473–2479.
598. Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancia G. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis*. 2011;217:479–485.
599. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health*. 2010;13:685–694.
600. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86:304–314.
601. Bonow RO, Harrington RA, Yancy CW. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors: proof in the modeling. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1298–1299.
602. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated cost-effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1369–1374.
603. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, van Hout B, Villa G, Qian Y, Somaratne R, Sabatine MS. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1069–1078.
604. Korman M, Wisloff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4:15–22.
605. Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. 'Highest risk-highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J*. 2018;39:2546–2550.
606. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2412–2421.
607. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, BibbinsDomingo K. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA*. 2017;318:748–750.
608. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1999–2012.