

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: RESUMEN EJECUTIVO

Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA de 2018: Resumen ejecutivo: un informe del Grupo de Trabajo del American College of Cardiology y la American Heart Association sobre guías de práctica clínica



Un informe del Grupo de Trabajo del American College of Cardiology y la American Heart Association sobre guías de práctica clínica

Miembros del comité de redacción

Scott M. Grundy, MD, PhD, FAHA, *Presidente**
Neil J. Stone, MD, FACC, FAHA, *Vicepresidente**

Alison L. Bailey, MD, FACC, FAACVPR†
Craig Beam, CRE*
Kim K. Birtcher, MS, PHARM, AACC, FNLA‡
Roger S. Blumenthal, MD, FACC, FAHA, FNLA§
Lynne T. Braun, PhD, CNP, FAHA, FPCNA, FNLA||
Sarah de Ferranti, MD, MPH*
Joseph Faiella-Tommasino, PhD, PA-C¶
Daniel E. Forman, MD, FAHA**
Ronald Goldberg, MD††
Paul A. Heidenreich, MD, MS, FACC, FAHA‡‡
Mark A. Hlatky, MD, FACC, FAHA*
Daniel W. Jones, MD, FAHA§
Donald Lloyd-Jones, MD, SCM, FACC, FAHA*

Nuria Lopez-Pajares, MD, MPH§§
Chiadi E. Ndumele, MD, PhD, FAHA*
Carl E. Orringer, MD, FACC, FNLA|||
Carmen A. Peralta, MD, MAS*
Joseph J. Saseen, PHARM, FNLA, FAHA¶¶
Sidney C. Smith JR, MD, MACC, FAHA*
Laurence Sperling, MD, FACC, FAHA, FASPC***
Salim S. Virani, MD, PhD, FACC, FAHA*
Joseph Yeboah, MD, MS, FACC, FAHA†††

* Representante de ACC/AHA. † Representante de AACVPR. ‡ Enlace del Grupo de Trabajo de Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA. § Enlace del Subcomité de Prevención. || Representante de PCNA. ¶ Representante de AAPA. ** Representante de AGS. †† Representante de ADA. ‡‡ Representante de PM. §§ Representante de ACPM. ||| Representante de NLA. ¶¶ Representante de APhA. *** Representante de ASPC. ††† Representante de ABC.

Este documento fue aprobado por el Comité de Aprobación de Política clínica del *American College of Cardiology*, el Comité Asesor y Coordinador Científico de la *American Heart Association*, *American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation*, *American Academy of Physician Assistants*, *Association of Black Cardiologists*, *American College of Preventive Medicine*, *American Diabetes Association*, *American Geriatrics Society*, *American Pharmacists Association*, *American Society for Preventive Cardiology*, *National Lipid Association*, and *Preventive Cardiovascular Nurses Association* en octubre de 2018, y por el Comité Ejecutivo de la *American Heart Association* en octubre de 2018.

El *American College of Cardiology* solicita que este documento se cite de la siguiente forma: Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, 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* 2019;73:3168–3209.

Este artículo ha sido objeto de una publicación conjunta con *Circulation*.

Separatas: Puede accederse a este documento en las páginas web de *American College of Cardiology* (www.acc.org) y de *American Heart Association* (professional.heart.org). Para solicitar separatas de este documento, contacte con Elsevier Inc. Reprint Department mediante fax (212-633-3820) o correo electrónico (reprints@elsevier.com).

Permisos: No se permite la realización de copias múltiples, modificaciones, cambios, añadidos y/o distribución de este documento sin el permiso expreso del *American College of Cardiology*. Las solicitudes pueden realizarse en línea a través de la página de Elsevier (<https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>).

Miembros del Grupo de Trabajo de ACC/AHA

Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA, *Presidente*
 Patrick T. O’Gara, MD, MACC, FAHA, *Presidente Electo*
 Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA, *Ex presidente Anterior*†††

Sana M. Al-Khatib, MD, MHS, FACC, FAHA
 Joshua A. Beckman, MD, MS, FAHA
 Kim K. Birtcher, PHARM.D, MS, AACC
 Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA†††
 Ralph G. Brindis, MD, MPH, MACC†††
 Joaquin E. Cigarroa, MD, FACC
 Lesley H. Curtis, PhD, FAHA†††
 Anita Deswal, MD, MPH, FACC, FAHA
 Lee A. Fleisher, MD, FACC, FAHA
 Federico Gentile, MD, FACC

Samuel Gidding, MD, FAHA†††
 Zachary D. Goldberger, MD, MSc, FACC, FAHA
 Mark A. Hlatky, MD, FACC, FAHA
 John Ikonomidis, MD, PhD, FAHA†††
 José A. Joglar, MD, FACC, FAHA
 Laura Mauri, MD, MSc, FAHA†††
 Mariann R. Piano, RN, PhD, FAHA
 Susan J. Pressler, PhD, RN, FAHA†††
 Barbara Riegel, PhD, RN, FAHA†††
 Duminda N. Wijeyesundera, MD, PhD

††† Ex-miembro del Grupo de Trabajo; miembro actual durante el trabajo de redacción.

ÍNDICE

10 MENSAJES A RECORDAR PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA MEDIANTE EL CONTROL DEL COLESTEROL	87
PREÁMBULO	88
1. INTRODUCCIÓN	89
1.2. Organización del Comité de Redacción	90
1.3. Examen y aprobación del documento	90
1.4. Alcance de la guía	90
1.5. Clase de la recomendación y nivel de la evidencia	91
1.6. Abreviaturas	92
2. COLESTEROL ELEVADO EN SANGRE Y ECVA	92
2.1. Determinación del C-LDL y el C-no-HDL	92
3. MODALIDADES TERAPÉUTICAS	92
3.1. Fármacos hipolipemiantes	92
3.1.1. Tratamiento con estatinas	92
4. GRUPOS DE MANEJO DE PACIENTES	93
4.1. Prevención secundaria de la ECVA	93
4.2. Hipercolesterolemia grave (C-LDL \geq 190 mg/dl [\geq 4,9 mmol/l])	95
4.3. Diabetes mellitus en adultos	96

4.4. Prevención primaria	97
4.4.1. Evaluación y determinación del riesgo	97
4.4.2. Prevención primaria en adultos de 40 a 75 años de edad con concentraciones de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l)	99
4.4.3. Seguimiento de la respuesta al tratamiento de reducción del C-LDL	102
4.4.4. Prevención primaria en otros grupos de edad	102
4.5. Otras poblaciones con riesgo	104
4.5.1. Origen étnico	104
4.5.2. Hipertrigliceridemia	106
4.5.3. Cuestiones específicas para las mujeres	107
4.5.4. Adultos con ERC	107
4.5.5. Adultos con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH	108
5. SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS Y EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LAS ESTATINAS	108
6. APLICACIÓN	110
7. CONSIDERACIONES SOBRE EL COSTE Y EL VALOR	111
7.1. Consideraciones sobre el valor económico: inhibidores de PCSK9	111
8. LIMITACIONES Y LAGUNAS EN EL CONOCIMIENTO	111
8.1. Ensayos controlados y aleatorizados	111
8.2. Evaluación del riesgo	113

8.2.1. Perfeccionamiento continuado de las PCE	113
8.2.2. Mejora de la estimación del riesgo a lo largo de la vida	113
8.2.3. Perfeccionamiento del comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo	113
8.2.4. Supervisión y ajuste del tratamiento.	113
8.2.5. Importancia pronóstica del CAC	113

BIBLIOGRAFÍA 114

APÉNDICE 1

Relaciones de los autores con la industria y con otras entidades (relevantes) — Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018* (agosto de 2018)	123
---	-----

APÉNDICE 2

Relaciones de los revisores con la industria y con otras entidades — Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018 (agosto de 2018)	125
---	-----

10 MENSAJES A RECORDAR PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATROSCLERÓTICA MEDIANTE EL CONTROL DEL COLESTEROL

1. **En todas las personas, resalte el estilo de vida cardiosaludable a lo largo de toda la vida.** Un estilo de vida saludable reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) a todas las edades. En las personas más jóvenes, un estilo de vida saludable puede reducir la instauración de factores de riesgo y es la base de la reducción del riesgo de ECVA. En los adultos jóvenes de 20 a 39 años de edad, una evaluación del riesgo a lo largo de toda la vida facilita el comentario del riesgo entre clínico y paciente (véase N.º. 6) y potencia las medidas intensivas relativas al estilo de vida. En todos los grupos de edad, el tratamiento relativo al estilo de vida constituye la principal intervención destinada a abordar el síndrome metabólico.
2. **En los pacientes con una ECVA clínica, reduzca el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) mediante un tratamiento con estatinas de alta intensidad o con el tratamiento de estatinas máximo tolerado.** Cuando más se reduzca el C-LDL con un tratamiento de estatinas, mayor será la posterior reducción del riesgo. Utilice el tratamiento de estatinas máximo tolerado para reducir las concentraciones de C-LDL en $\geq 50\%$.

3. **En la ECVA de muy alto riesgo, utilice un umbral de C-LDL de 70 mg/dl (1,8 mmol/l) para considerar la posible conveniencia de añadir al tratamiento con estatinas otros fármacos distintos de estas. El riesgo muy alto incluye los antecedentes de múltiples eventos mayores de ECVA o bien de 1 evento mayor de ECVA y múltiples características de alto riesgo.** En los pacientes con ECVA de muy alto riesgo, es razonable añadir ezetimiba al tratamiento con estatinas máximo tolerado cuando la concentración de C-LDL continúa siendo ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l). En los pacientes con un riesgo muy alto en los que la concentración de C-LDL continúa siendo ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) con el empleo de una estatina a la dosis máxima tolerada y de ezetimiba, es razonable la adición de un inhibidor de PCSK9, aunque la seguridad a largo plazo (> 3 años) de estos fármacos no está clara y su relación coste-efectividad es baja con los precios de venta de mediados de 2018.
4. **En los pacientes con una hipercolesterolemia primaria grave (concentración de C-LDL ≥ 190 mg/dl [$\geq 4,9$ mmol/l]), sin calcular el riesgo de ECVA a 10 años, iniciar un tratamiento con estatinas de alta intensidad.** Si la concentración de C-LDL continúa siendo ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l), es razonable añadir a ello ezetimiba. Si la concentración de C-LDL con un tratamiento de estatina más ezetimiba continúa siendo ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) y el paciente presenta múltiples factores de riesgo que aumentan el riesgo posterior de eventos de ECVA, puede considerarse la posible conveniencia de un inhibidor de PCSK9, aunque la seguridad a largo plazo (> 3 años) de estos fármacos no está clara y su relación coste-efectividad es baja con los precios de venta de mediados de 2018.
5. **En los pacientes de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus y un C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l), inicie un tratamiento con estatinas de intensidad moderada sin calcular el riesgo de ECVA a 10 años.** En los pacientes con diabetes mellitus de mayor riesgo, sobre todo los que presentan múltiples factores de riesgo o los que tienen de 50 a 75 años de edad, es razonable utilizar una estatina de alta intensidad para reducir la concentración de C-LDL en $\geq 50\%$.
6. **En los adultos de 40 a 75 años de edad evaluados para la prevención primaria de la ECVA, realice un examen y comentario conjunto de clínico y paciente antes de iniciar un tratamiento con estatinas.** El análisis del riesgo debe incluir un examen de los factores de riesgo principales (por ejemplo, tabaquismo, presión arterial elevada, C-LDL, hemoglobina A1C [si está indicado] y riesgo

calculado de ECVA a 10 años); la presencia de factores potenciadores del riesgo (véase N.º. 8); los posibles beneficios de las medidas de estilo de vida y el tratamiento con estatinas; el potencial de efectos adversos e interacciones farmacológicas; la consideración de los costes del tratamiento con estatinas; y las preferencias y valores del paciente en una toma de decisión compartida.

7. **En los adultos de 40 a 75 años de edad sin diabetes mellitus y con unas concentraciones de C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l), que tienen un riesgo de ECVA a 10 años de $\geq 7,5\%$, iniciar una estatina de intensidad moderada si el comentario sobre las opciones de tratamiento lleva a decantarse por un tratamiento con estatinas.** Los factores potenciadores del riesgo van a favor del tratamiento con estatinas (véase N.º. 8). Si el grado de riesgo no está claro, considere la posible conveniencia de utilizar el calcio arterial coronario (CAC) para mejorar la especificidad (véase N.º. 9). Si está indicado el uso de estatinas, reduzca las concentraciones de C-LDL en $\geq 30\%$, y si el riesgo a 10 años es $\geq 20\%$, reduzca las concentraciones de C-LDL en $\geq 50\%$.
8. **En los adultos de 40 a 75 años de edad sin diabetes mellitus y con un riesgo a 10 años del $7,5\%$ al $19,9\%$ (riesgo intermedio), los factores potenciadores del riesgo va a favor de iniciar un tratamiento con estatinas (véase N.º. 7).** Los factores potenciadores del riesgo incluyen los siguientes: antecedentes familiares de ECVA prematura; elevación persistente de las concentraciones de C-LDL ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol/l); síndrome metabólico; enfermedad renal crónica; antecedentes de preeclampsia o menopausia prematura (edad < 40 años); trastornos inflamatorios crónicos (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis o infección por VIH crónica); grupos étnicos de alto riesgo (por ejemplo, originarios del Sur de Asia); elevaciones persistentes de los triglicéridos ≥ 175 mg/dl ($\geq 1,97$ mmol/l); y, si se determina en ciertos pacientes seleccionados, apolipoproteína B ≥ 130 mg/dl, proteína C reactiva de alta sensibilidad $\geq 2,0$ mg/l, índice tobillo-brazo (ITB) $< 0,9$ y lipoproteína (a) ≥ 50 mg/dl o 125 nmol/l, sobre todo con los valores superiores de la lipoproteína (a). Los factores potenciadores del riesgo pueden ir a favor de un tratamiento con estatinas en los pacientes con un riesgo a 10 años del 5% al $7,5\%$ (riesgo límite).
9. **En los adultos de 40 a 75 años de edad sin diabetes mellitus y con concentraciones de C-LDL ≥ 70 mg/dl a 189 mg/dl ($\geq 1,8$ – $4,9$ mmol/l), que tienen un riesgo de ECVA a 10 años de $\geq 7,5\%$ a $19,9\%$, en el caso de que la decisión sobre el tra-**

tamiento con estatinas no esté clara, considerar la posible conveniencia de determinar el CAC. Si el CAC es de cero, puede evitarse o retrasarse el tratamiento con estatinas, excepto en los fumadores de cigarrillos, los pacientes con diabetes mellitus y los individuos que tienen unos antecedentes familiares importantes de ECVA prematura. Una puntuación de CAC de 1 a 99 va a favor de un tratamiento con estatinas, sobre todo en los individuos de edad ≥ 55 años. En cualquier paciente, si la puntuación de CAC es ≥ 100 unidades Agatston o \geq centil 75, está indicado un tratamiento con estatinas a no ser que deba diferirse como resultado del comentario de clínico y paciente sobre el riesgo.

10. **Evalúe la adherencia al tratamiento y la respuesta porcentual a los medicamentos reductores del C-LDL y las modificaciones del estilo de vida mediante determinaciones repetidas de los lípidos a las 4 a 12 semanas del inicio o el ajuste de la dosis de la estatina, repitiéndolas cada 3 a 12 meses en caso necesario.** Defina las respuestas a las modificaciones del estilo de vida y el tratamiento con estatinas mediante las reducciones porcentuales de las concentraciones de C-LDL en comparación con la situación inicial. En los pacientes con ECVA de muy alto riesgo, los motivos que llevan a la adición de un tratamiento con fármacos distintos de las estatinas se definen por un umbral de concentración de C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) durante el empleo de un tratamiento máximo con estatinas (véase N.º. 3).

PREÁMBULO

Desde el año 1980, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) han trasladado la evidencia científica a guías de práctica clínica con recomendaciones para mejorar la salud cardiovascular. Estas guías, que se basan en métodos sistemáticos de evaluación y clasificación de la evidencia, proporcionan un fundamento para la aplicación de una asistencia cardiovascular de calidad. El ACC y la AHA patrocinan la elaboración y publicación de guías de práctica clínica sin un apoyo comercial, y sus miembros dedican voluntariamente su tiempo a los trabajos de redacción y revisión.

Las guías de práctica clínica proporcionan recomendaciones aplicables a los pacientes con una enfermedad cardiovascular (ECV) o un riesgo de sufrirla. Se centran en la práctica médica de Estados Unidos, pero estas guías son de interés para pacientes de todo el mundo. Aunque pueden usarse para informar la toma de decisiones de las autoridades reguladoras o de los pagadores de la asistencia, su finalidad es mejorar la calidad de la asistencia y atenderse a los intereses de los pacientes. Las guías pretenden

definir prácticas que satisfagan las necesidades de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero no en todas ellas, y no deben reemplazar al juicio clínico.

Las recomendaciones para un manejo y tratamiento según las guías, que engloban la evaluación clínica, las pruebas diagnósticas y los tratamientos tanto farmacológicos como de intervención, son eficaces tan solo cuando las siguen tanto los médicos como los pacientes. La adherencia a las recomendaciones puede mejorarse con una toma de decisiones compartida entre clínicos y pacientes, en la que se involucre al paciente en la elección de las intervenciones a utilizar en función de sus valores y preferencias individuales y de los trastornos asociados y comorbilidades que presente.

El Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA se esfuerza en conseguir que el comité de redacción de las guías incluya el conocimiento experto necesario y sea representativo de la comunidad médica más amplia posible mediante la selección de expertos de una amplia variedad de orígenes, que representan diferentes regiones geográficas, sexos, razas, orígenes étnicos, perspectivas/sesgos intelectuales y ámbitos de práctica clínica, e invitando a organizaciones y sociedades profesionales con intereses y conocimiento experto relacionados a participar como asociados o como colaboradores. El ACC y la AHA tienen políticas y métodos rigurosos para garantizar que los documentos se elaboran sin sesgos ni influencias inadecuadas. Puede consultarse [online](#) la política completa relativa a las relaciones con la industria y otras entidades (RcI).

A partir de 2017 se han aplicado y se continúan aplicando numerosas modificaciones de las guías para hacer que estas sean más breves y hacer que sean “fáciles de utilizar”. Las guías se redactan y se presentan en un formato de porciones de conocimiento modulares, en el que cada porción incluye una tabla de recomendaciones, una sinopsis breve, un texto de respaldo específico para cada recomendación y, cuando así procede, diagramas de flujo o tablas adicionales. Se presentan las referencias bibliográficas con hipervínculos para cada porción de conocimiento modular, con objeto de facilitar un acceso y examen rápidos. Dos de estos cambios son las guías más estructuradas (que incluyen un límite de palabras [“guías específicas”] y un suplemento de la guía [online](#) para las tablas y figuras que son útiles pero no cruciales). Este Preámbulo es una versión abreviada, y la versión completa puede consultarse [online](#). Se recomienda al lector que consulte el texto completo de la guía (P-1) para obtener una orientación e información más detalladas, puesto que el resumen ejecutivo contiene principalmente las recomendaciones.

Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA
Presidente, Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica
Clínica de ACC/AHA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Metodología y examen de la evidencia

Siempre que ello es posible, las recomendaciones enumeradas en la presente guía están basadas en la evidencia. Se llevó a cabo una revisión inicial amplia de la evidencia, en la que se incluyó la literatura médica derivada de la investigación realizada en seres humanos, publicada en inglés e indexada en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, la *Cochrane Library*, la *Agency for Healthcare Research and Quality* y otras bases de datos de interés para la presente guía, entre mayo de 1980 y julio de 2017. Los términos de búsqueda clave incluyeron, aunque sin limitarse a ello, los siguientes: *hyperlipidemia, cholesterol, LDL-C, HDL-C, ezetimibe, bile acid sequestrants, PCSK9 inhibitors, lifestyle, diet, exercise, medications, child, adolescent, screening, primary prevention, secondary prevention, cardiovascular disease, coronary artery calcium, familial hypercholesterolemia, ASCVD risk-enhancing factors, statin therapy, diabetes mellitus, women, adherence, Hispanic/Latino, South Asian, African American*. El comité de redacción tuvo en cuenta también otros estudios de interés adicionales publicados hasta agosto de 2018 durante el período de redacción de la guía, y los añadía a las tablas de evidencia cuando así procedía. Las tablas de evidencia finales se incluyen en el [Suplemento online](#) y resumen la evidencia utilizada por el comité de redacción para formular las recomendaciones. Las referencias bibliográficas seleccionadas y publicadas en el presente documento son representativas pero no corresponden a la totalidad de las utilizadas.

Tal como se señala en la versión completa del Preámbulo, se encargó a un comité de revisión de la evidencia independiente que realizara una revisión sistemática formal de algunas cuestiones clínicas cruciales relativas al colesterol ([tabla 1](#)), y sus resultados fueron tenidos en cuenta por el comité de redacción para su incorporación a la presente guía. Simultáneamente a este proceso, los miembros del comité de redacción evaluaron los datos de estudios de interés para el resto de la guía. Los resultados obtenidos por el comité de revisión de la evidencia y por los miembros del comité de redacción se presentaron y comentaron formalmente, y a continuación se elaboraron las recomendaciones. La revisión sistemática para la Guía de Práctica clínica sobre el Colesterol de 2018 (S1.1-1) se publica conjuntamente con el texto completo de la guía (S1.1-2) e incluye sus respectivos suplementos de datos.

Los valores numéricos de los triglicéridos, el colesterol total (CT), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y el C-no-HDL se indican tanto en mg/dl como en mmol/l. Para la conversión a mmol/l, los valores expresados en mg/dl del CT, C-LDL, C-HDL y C-no-HDL se dividieron por 38,6 y los de los triglicéridos, por 88,6.

TABLA 1 Preguntas planteadas al CRE

Pregunta	Número del apartado
En los adultos de edad ≥ 20 años con una enfermedad aterosclerótica clínica (por ejemplo, EC, enfermedad arterial periférica o ECV) o con un riesgo alto de ECVA, ¿cuál es la magnitud del beneficio (reducción absoluta; NNT) obtenido en parámetros de valoración individuales y en eventos isquémicos combinados (por ejemplo, evento cardiovascular mortal, IM no mortal, ictus no mortal, angina inestable/revascularización) y la magnitud del daño (aumento absoluto; NNH) en cuanto a acontecimientos adversos (por ejemplo, cáncer, rabdomiólisis, diabetes mellitus) que se derivan de una reducción del C-LDL en los ECA grandes (> 1.000 participantes y un diseño inicial de una duración > 12 meses) con el tratamiento con estatinas más un segundo fármaco regulador de los lípidos en comparación con las estatinas solas?	4.1

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) clínica incluye el síndrome coronario agudo (SCA), los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina estable o inestable o revascularización coronaria u otra revascularización arterial, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica (EAP), incluido el aneurisma aórtico, todos ellos de origen aterosclerótico.

ECVA indica enfermedad cardiovascular aterosclerótica; EC, enfermedad coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; CRE, Comité de Revisión de la Evidencia; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; IM, infarto de miocardio; NNH, número necesario para causar daño; NNT número necesario a tratar; y ECA, ensayo controlado aleatorizado.

El 10 de mayo de 2018 uno de los miembros del comité de redacción comentó su participación en un estudio multicéntrico patrocinado por la industria, que consideraba que no era relevante respecto a esta guía de prevención. Sin embargo, cuando esta cuestión fue examinada aplicando los criterios específicos de ACC/AHA, se consideró que correspondía a una relación relevante con la industria. Dada la política actual de que un miembro del comité de redacción de una guía de prevención no debe tener ninguna relación relevante con la industria, este miembro fue apartado del comité. Los 2 apartados de los que era autor el miembro del comité de redacción fueron retirados y reemplazados por un nuevo material redactado por los presidentes de la guía, y los apartados modificados fueron examinados y aprobados por todos los demás miembros del comité de redacción. El miembro del comité de redacción en cuestión no participó en ningún otro debate sobre la guía ni en el examen del manuscrito o las recomendaciones.

1.2. Organización del Comité de Redacción

El comité de redacción lo formaron expertos médicos, incluidos cardiólogos, internistas, intervencionistas, una enfermera practicante (*nurse practitioner*), farmacéuticos, un asistente al médico (*physician assistant*), un pediatra, un nefrólogo y una persona profana/representante de los pacientes. El comité de redacción contó con representantes de las siguientes organizaciones: *American College of Cardiology* (ACC), *American Heart Association* (AHA),

American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR), *American Association of Physician Assistants* (AAPA), *Association of Black Cardiologists* (ABC), *American College of Preventive Medicine* (ACPM), *American Diabetes Association* (ADA), *American Geriatrics Society* (AGS), *American Pharmacists Association* (APhA), *American Society for Preventive Cardiology* (ASPC), *National Lipid Association* (NLA) y *Preventive Cardiovascular Nurses Association* (PCNA). En el apéndice 1 del presente documento se enumeran las Rcl relevantes de los miembros del comité de redacción. Para los fines de plena transparencia, pueden consultarse *online* las declaraciones detalladas de los miembros del comité de redacción.

1.3. Examen y aprobación del documento

Este documento fue examinado por 21 revisores oficiales nombrados por las organizaciones ACC, AHA, AAPA, ABC, ACPM, ADA, AGS, APhA, ASPC, NLA y PCNA, así como por 27 revisores de contenidos específicos. La información sobre la Rcl de los revisores se distribuyó a los miembros del comité de redacción y se publica en una tabla abreviada en este documento (apéndice 2). Puede consultarse *online* la información de Rcl detallada de los revisores.

Este documento fue aprobado para su publicación por los órganos de gobierno de ACC, AHA, AAPA, ABC, ACPM, ADA, AGS, APhA, ASPC, NLA y PCNA.

1.4. Alcance de la guía

El objetivo de la presente guía es abordar el manejo práctico de los pacientes con un colesterol en sangre elevado y otros trastornos relacionados. El comité de redacción examinó las guías publicadas con anterioridad, las revisiones de la evidencia y las declaraciones relacionadas. En la *tabla S1 del Suplemento online* se incluye una lista de las publicaciones y declaraciones que se consideraron de interés. Las fuentes principales de evidencia son los ensayos controlados y aleatorizados (ECA). La mayor parte de los ECA existentes en este campo se han realizado con el empleo de las estatinas como único fármaco reductor del colesterol (S1.4-1 - S1.4-3). Desde que se publicara la guía sobre el colesterol de ACC/AHA de 2013 (S1.4-4), se han introducido nuevos fármacos reductores del colesterol (distintos de las estatinas) que han sido objeto de ECA. Entre ellos se encuentran la ezetimiba y los inhibidores de PCSK9, cuyo empleo se limita principalmente a la prevención secundaria en pacientes con un riesgo muy alto de sufrir nuevos eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). La mayor parte de los demás pacientes con ECVA son tratados con estatinas solas. En prevención primaria, se recomienda el uso de estatinas para los pacientes con hipercolesterolemia grave y para los adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus o con un riesgo de ECVA superior. A lo largo de esta guía, de manera similar a lo que ocurría en

la guía de 2013, se presta atención de manera permanente al comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo para la toma de decisiones compartidas. Aparte de los principales factores de riesgo de las ecuaciones de cohortes agrupadas (PCE), el comentario de clínico y paciente puede incluir otros factores potenciadores del riesgo, y cuando el grado de riesgo no está claro, la puntuación de calcio arterial coronario (CAC) es una opción que puede facilitar la toma de decisiones en los adultos de edad ≥ 40 años. En los niños, adolescentes y adultos jóvenes, la identificación de los que presentan una hipercolesterolemia familiar (HF) constituye una prioridad. Sin embargo, la atención se centra sobre todo en la reducción del riesgo

de ECVA a lo largo de la vida mediante el empleo de tratamientos de modificación del estilo de vida.

1.5. Clase de la recomendación y nivel de la evidencia

A las recomendaciones se les asigna una clase de la recomendación (CdR) y un nivel de la evidencia (NdE). La clase de la recomendación indica la fuerza de esta, y ello engloba la magnitud estimada y la certidumbre respecto al beneficio en relación con el riesgo. El nivel de la evidencia valora la calidad de la evidencia científica que respalda la intervención en función del tipo, cantidad y uniformidad de los datos obtenidos en ensayos clínicos y de otras fuentes (tabla 2) (S1.5-1).

TABLA 2 Aplicación de la clase de la recomendación y del nivel de la evidencia a las estrategias clínicas, intervenciones, tratamientos o pruebas diagnósticas en la asistencia de los pacientes * (actualización de agosto de 2015)

CLASE (FUERZA) DE LA RECOMENDACIÓN	NIVEL (CALIDAD) DE LA EVIDENCIA†
CLASE I (FUERTE) Beneficio >>> Riesgo Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Se recomienda ■ Está indicado/es útil/eficaz/beneficioso ■ Debe realizarse/administrarse/otras ■ Expresiones de comparación de la eficacia‡: ○ Se recomienda/está indicado el tratamiento/la estrategia A con preferencia al tratamiento B ○ Debe optarse por el tratamiento A en vez del tratamiento B	NIVEL A ■ Evidencia de alta calidad‡ procedente de más de 1 ECA ■ Metanálisis de ECA de alta calidad ■ Uno o varios ECA confirmados por estudios de registro de alta calidad
CLASE IIa (MODERADA) Beneficio >> Riesgo Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Es razonable ■ Puede ser útil/eficaz/beneficioso ■ Expresiones de comparación de la eficacia‡: ○ Es probable que esté recomendado/indicado el tratamiento /la estrategia A con preferencia al tratamiento B ○ Es razonable optar por el tratamiento A en vez del tratamiento B	NIVEL B-A (aleatorizado) ■ Evidencia de calidad moderada‡ procedente de 1 o varios ECA ■ Metanálisis de ECA de calidad moderada
CLASE IIb (DÉBIL) Beneficio \geq Riesgo Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Puede/podría ser razonable ■ Puede/podría considerarse su empleo ■ Utilidad/efectividad desconocida/poco clara/incierta o no bien establecida	NIVEL B-NA (no aleatorizado) ■ Evidencia de calidad moderada‡ procedente de 1 o varios estudios no aleatorizados, observacionales o de registro bien diseñados ■ Metanálisis de este tipo de estudios
CLASE III: Ausencia de beneficio (MODERADA) Beneficio = Riesgo (En general uso de NdE A o B solamente) Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ No se recomienda ■ No está indicado/es útil/eficaz/beneficioso ■ No debe realizarse/administrarse/otras	NIVEL C-DL (datos limitados) ■ Estudios observacionales o de registros, aleatorizados o no aleatorizados, con limitaciones en su diseño o ejecución ■ Metanálisis de este tipo de estudios ■ Estudios de fisiología o mecanismo de acción en sujetos humanos
CLASE III: Efecto nocivo Riesgo > Beneficio Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones: ■ Puede tener efectos nocivos ■ Causa efectos nocivos ■ Se asocia a una mayor morbilidad/mortalidad ■ No debe realizarse/administrarse/otras	NIVEL C-OE (opinión de expertos) Consenso de opiniones de expertos basadas en la experiencia clínica

La CdR y el NdE se determinan de manera independiente (cualquier CdR puede emparejarse con cualquier NdE).

El que una recomendación tenga un NdE C no implica que la recomendación sea débil. Muchas cuestiones clínicas importantes abordadas en las guías no han sido abordadas en ensayos clínicos. Aunque no se disponga de ECA, puede haber un consenso clínico muy claro respecto a que una determinada prueba o tratamiento es útil o eficaz.

* Debe especificarse el resultado de la intervención (una mejora del resultado clínico o un aumento de la exactitud diagnóstica o un incremento de la información pronóstica).

† Para las recomendaciones comparativas de la efectividad (CdR I y IIa; NdE A y B solamente), los estudios que respaldan el uso de los verbos de comparación deben basarse en comparaciones directas de los tratamientos o estrategias que se evalúan.

‡ El método utilizado para evaluar la calidad va evolucionando, entre otras cosas con la aplicación de herramientas de valoración de la evidencia estandarizadas, ampliamente utilizadas y preferiblemente validadas; y para las revisiones sistemáticas con la incorporación de un Comité de Revisión de la Evidencia.

A indica aleatorizado; CdR, Clase de la recomendación; ECA, ensayo controlado y aleatorizado; DL, datos limitados; NA, no aleatorizado; NdE, Nivel de la evidencia y OE, opinión de expertos.

1.6. Abreviaturas

Abreviatura	Significado/expresión
apoB	apolipoproteína B
AR	artritis reumatoide
AVAC	año de vida ajustado por su calidad
CAC	calcio arterial coronario
CdR	clase de la recomendación
CK	creatininasa
C-LDL	colesterol de lipoproteínas de baja densidad
CT	colesterol total
CTT	<i>Cholesterol Treatment Trialists</i>
C-VLDL	colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad
EC	enfermedad coronaria
ECA	ensayos controlados y aleatorizados
ECV	enfermedad cardiovascular
ECVA	enfermedad cardiovascular aterosclerótica
ERC	enfermedad renal crónica
FGe	filtración glomerular estimada
HDL	lipoproteínas de alta densidad
HF	hipercolesterolemia familiar
IC	insuficiencia cardíaca

Abreviatura	Significado/expresión
IM	infarto de miocardio
ITB	índice tobillo-brazo
Lp(a)	lipoproteína (a)
NdE	nivel de la evidencia
PCE	ecuación de cohorte agrupada
Rcl	relaciones con la industria y con otras entidades
RRA	reducción del riesgo absoluto
RRR	reducción del riesgo relativo
RS	revisión sistemática
SCA	síndrome coronario agudo
Sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SMAE	síntomas musculares asociados a las estatinas
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad

2. COLESTEROL ELEVADO EN SANGRE Y ECVA

2.1. Determinación del C-LDL y el C-no-HDL

Recomendaciones para la determinación del C-LDL y el C-no-HDL

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en el [Suplemento de datos 1 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	B-NA	1. En los adultos de edad igual o superior a 20 años y que no están siendo tratados con medicación hipolipemiente, la determinación del perfil lipídico en plasma, en ayunas o sin estar en ayunas, es eficaz para estimar el riesgo de ECVA y para documentar el C-LDL en la situación inicial (S2.1-1 - S2.1-6).
I	B-NA	2. En los adultos de edad igual o superior a 20 años y en aquellos que presentan un perfil lipídico inicial sin estar en ayunas que muestra una concentración de triglicéridos de 400 mg/dl o superior ($\geq 4,5$ mmol/l), debe repetirse la determinación del perfil lipídico en ayunas con objeto de determinar la concentración de triglicéridos en ayunas y el valor inicial del C-LDL (S2.1-1 - S2.1-4).
Ila	C-DL	3. En los adultos con una concentración de C-LDL inferior a 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l), es razonable la determinación del C-LDL directa o la estimación del C-LDL modificada con objeto de mejorar la exactitud respecto a la obtenida con la fórmula de Friedewald (S2.1-7 - S2.1-9).
Ila	C-DL	4. En los adultos de edad igual o superior a 20 años que no tienen antecedentes personales de ECVA pero sí presentan antecedentes familiares de ECVA prematura o hiperlipidemia genética, es razonable la determinación del perfil lipídico en plasma en ayunas como parte de una evaluación inicial para facilitar la identificación y determinación de los trastornos lipídicos de carácter familiar.

3. MODALIDADES TERAPÉUTICAS

3.1. Fármacos hipolipemiantes

De entre los fármacos hipolipemiantes, las estatinas constituyen la piedra angular del tratamiento, además de las intervenciones de cambios de estilo de vida saludables. Otros fármacos reductores de las LDL son la ezetimiba, los secuestradores de ácidos biliares y los inhibidores de PCSK9. Los fármacos reductores de los triglicéridos son los fibratos y la niacina; tienen una acción reductora de las LDL leve, pero los ECA realizados no respaldan su em-

pleo como medicación añadida a un tratamiento con estatinas (S3.1-1). Las características de los fármacos reductores de las LDL se resumen en la tabla S3 del [Suplemento online](#).

3.1.1. Tratamiento con estatinas

La intensidad del tratamiento con estatinas se divide en las 3 categorías siguientes: intensidad alta, intensidad moderada e intensidad baja (S3.1.1-1). El tratamiento con estatinas de alta intensidad reduce habitualmente las concentraciones de C-LDL en $\geq 50\%$, el tratamiento con estatinas de intensidad moderada lo hace en un 30%

TABLA 3 Tratamiento con estatinas de intensidad alta, moderada y baja*

	Intensidad alta	Intensidad moderada	Intensidad baja
Reducción del C-LDL †	≥ 50%	30%-49%	< 30%
Estatinas	Atorvastatina (40 mg ‡) 80 mg Rosuvastatina 20 mg (40 mg)	Atorvastatina 10 mg (20 mg) Rosuvastatina 5 mg (10 mg) Simvastatina 20-40 mg §	Simvastatina 10 mg
	...	Pravastatina 40 mg (80 mg) Lovastatina 40 mg (80 mg) Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg dos veces al día Pitavastatina 1-4 mg	Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg

Se estimaron los porcentajes de reducción del C-LDL con los principales fármacos de la clase de las estatinas utilizados en la práctica clínica (atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina) con el empleo de la mediana de reducción del C-LDL observada en la base de datos VOYAGER (S3.1.1-2). Las reducciones del C-LDL con otros fármacos de la clase de las estatinas (fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina) se identificaron mediante la información del producto aprobada por la FDA en los adultos con hiperlipidemia, hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (S3.1.1-6). La **letra en negrita** indica las estatinas y dosis concretas que se han evaluado en ECA (S3.1.1-7 - S3.1.1-19), y en el metanálisis de los *Cholesterol Treatment Trialists* de 2010 (S3.1.1-20). Todos estos ECA pusieron de manifiesto una reducción de los eventos cardiovasculares mayores.

*Los porcentajes de reducción son estimaciones basadas en datos de poblaciones grandes. Las respuestas individuales al tratamiento con estatinas presentaron diferencias en los ECA y debe preverse su heterogeneidad en la práctica clínica (S3.1.1-2).

† Reducción del C-LDL que debiera producirse con la posología indicada debajo de cada intensidad.

‡ Evidencia procedente de 1 solo ECA: ajuste de reducción de la dosis si el paciente no toleraba el tratamiento con 80 mg de atorvastatina en el estudio IDEAL (*Incremental Decrease through Aggressive Lipid Lowering*) (S3.1.1-18).

§ Aunque el tratamiento con 80 mg de simvastatina se evaluó en ECA, la FDA no recomienda iniciar la administración con 80 mg de simvastatina o ajustar la dosis a esa cantidad, dado el aumento de riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis.

FDA, Food and Drug Administration de Estados Unidos; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECA, ensayo controlado aleatorizado; VOYAGER, an individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin; y XL, liberación prolongada.

a 49%, y el tratamiento con estatinas de baja intensidad en < 30% (**tabla 3**). Naturalmente, la magnitud de la reducción del C-LDL mostrará diferencias en la práctica clínica (S3.1.1-2). En determinadas poblaciones asiáticas puede haber una respuesta superior a determinadas estatinas (S3.1.1-3). Las características farmacocinéticas de las diversas estatinas son heterogéneas (tabla S4 del *Suplemento online*). Se ha estudiado ampliamente la seguridad de las estatinas (S3.1.1-4). Los efectos secundarios asociados a las estatinas se comentan en el apar-

tado 5. Las medicaciones de uso frecuente con las que existe un potencial de interacción con las estatinas se enumeran en la **tabla 5** del *Suplemento online*. Puede obtenerse más información sobre las interacciones farmacológicas de las estatinas en el *LDL-C Manager* del ACC (S3.1.1-5).

4. GRUPOS DE MANEJO DE PACIENTES

4.1. Prevención secundaria de la ECVA

Recomendaciones para el tratamiento con estatinas en pacientes con ECVA

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los *Suplementos de Datos online 6, 7, 8* y en el Informe de la revisión sistemática (figura 1).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. En los pacientes de edad igual o inferior a 75 años con una ECVA clínica,* debe iniciarse o continuarse un tratamiento con estatinas de alta intensidad con el objetivo de alcanzar una reducción de las concentraciones de C-LDL de un 50% o superior (S4.1-1 - S4.1-5).
I	A	2. En los pacientes con una ECVA clínica en los que el tratamiento con estatinas de alta intensidad está contraindicado o que presentan efectos secundarios asociados a las estatinas, debe iniciarse o continuarse un tratamiento con estatinas de intensidad moderada, con el objetivo de alcanzar una reducción de las concentraciones de C-LDL de un 30% a un 49% (S4.1-3, S4.1-6 - S4.1-13).
I	B-NA	3. En los pacientes con una ECVA clínica en los que se considera que hay un riesgo muy alto y se contempla la posibilidad de un tratamiento con un inhibidor de PCSK9, el tratamiento máximo tolerado de reducción del C-LDL debe incluir un tratamiento con estatinas máximo tolerado y el uso de ezetimiba (S4.1-14, S4.1-15).
Ia	A ^{RS}	4. En los pacientes con una ECVA clínica en los que se considera que el riesgo es muy alto y que están siendo tratados con un tratamiento máximo tolerado de reducción del C-LDL y tienen una concentración de C-LDL de 70 mg/dl o superior (≥ 1,8 mmol/l) o una concentración de C-no-HDL de 100 mg/dl o superior (≥ 2,6 mmol/l), es razonable añadir un inhibidor de PCSK9 después de un comentario del clínico y el paciente sobre el beneficio neto, la seguridad y el coste (S4.1-16 - S4.1-20).

(Continuación)

IIa	B-A	5. En los pacientes con una ECVA clínica que están recibiendo un tratamiento con estatinas máximo tolerado y se considera que tienen un riesgo muy alto y presentan una concentración de C-LDL de 70 mg/dl o superior ($\geq 1,8$ mmol/l) es razonable añadir un tratamiento con ezetimiba (S4.1-14, S4.1-15).
Declaración sobre el valor: Valor bajo (NDE: B-NA)		6. A los precios de venta de mediados de 2018, los inhibidores de PCSK9 tienen un valor de coste bajo ($> \$150.000$ por AVAC) en comparación con el valor de coste favorable ($< \$50.000$ por AVAC) (en el apartado 7 se presenta un examen completo de la interacción dinámica entre diferentes precios y el beneficio clínico) (S4.1-21 - S4.1-23).
IIa	B-A	7. En los pacientes de más de 75 años de edad con una ECVA clínica, es razonable iniciar un tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta tras la evaluación del potencial de reducción del riesgo de ECVA, efectos adversos e interacciones con otros fármacos, así como de la fragilidad del paciente y de sus preferencias (S4.1-24 - S4.1-32).
IIa	C-DL	8. En los pacientes de más de 75 años de edad que están tolerando bien un tratamiento con estatinas de alta intensidad, es razonable continuar con el tratamiento con estatinas de alta intensidad tras la evaluación del potencial de reducción del riesgo de ECVA, efectos adversos e interacciones con otros fármacos, así como de la fragilidad del paciente y de sus preferencias (S4.1-3, S4.1-10, S4.1-24, S4.1-27, S4.1-32 - S4.1-37).
IIb	B-A	9. En los pacientes con una ECVA clínica que están recibiendo un tratamiento con estatinas máximo tolerado y cuya concentración de C-LDL se mantiene en valores de 70 mg/dl o superiores ($\geq 1,8$ mmol/l) puede ser razonable añadir ezetimiba (S4.1-15).
IIb	B-A	10. En los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida atribuible a una cardiopatía isquémica que tienen una esperanza de vida razonable (3 a 5 años) y que no están siendo tratados ya con una estatina a causa de la ECVA, los clínicos pueden considerar la posible conveniencia de iniciar un tratamiento con estatinas de intensidad moderada para reducir la aparición de eventos de ECVA (S4.1-38).

*La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) clínica incluye el síndrome coronario agudo (SCA), los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina estable o inestable o revascularización coronaria u otra revascularización arterial, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica (EAP), incluido el aneurisma aórtico, todos ellos de origen aterosclerótico.

TABLA 4 Riesgo muy alto * de futuros eventos de ECVA**Eventos mayores de ECVA**

SCA reciente (en los últimos 12 meses)

Antecedentes de IM (aparte del evento de SCA reciente antes mencionado)

Antecedentes de ictus isquémico

Enfermedad arterial periférica sintomática (antecedentes de claudicación intermitente con un ITB $< 0,85$, o intervención previa de revascularización o amputación [S4.1-39])**Características de alto riesgo**Edad ≥ 65 años

Hipercolesterolemia familiar heterocigota

Antecedentes de intervención quirúrgica de bypass arterial coronario o de intervención coronaria percutánea sin relación con el evento o eventos mayores de ECVA

TABLA 4 Continuación**Características de alto riesgo**

Diabetes mellitus

Hipertensión

ERC (FGe 15-59 ml/min/1,73 m²) (S4.1-15, S4.1-17)

Tabaquismo actual

Elevación persistente del C-LDL (C-LDL ≥ 100 mg/dl [$\geq 2,6$ mmol/l]) a pesar del tratamiento con estatinas máximo tolerado y con ezetimiba

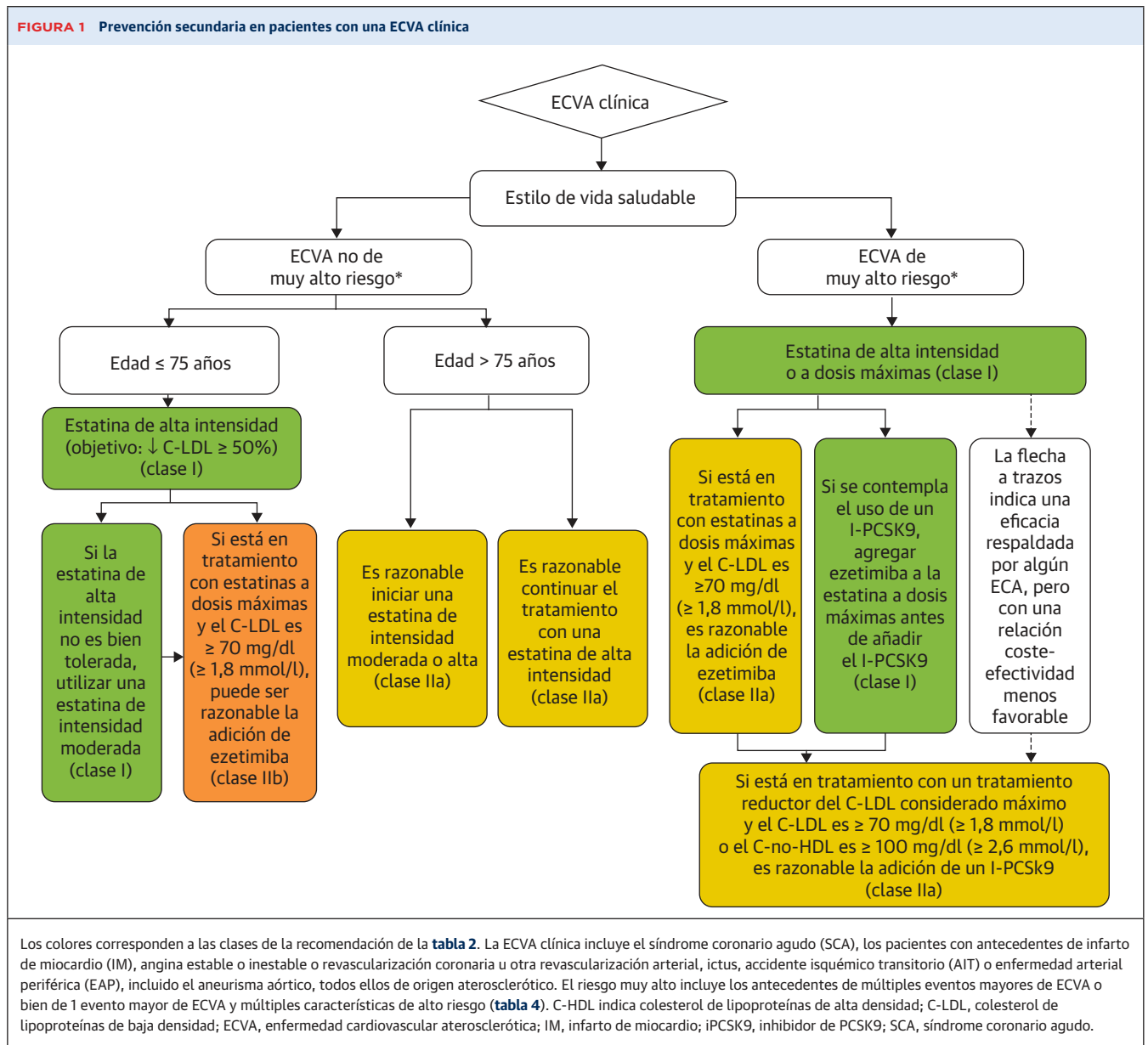
Antecedentes de IC congestiva

*El riesgo muy alto incluye los antecedentes de múltiples eventos mayores de ECVA o bien de un solo evento mayor de ECVA y múltiples características de alto riesgo.

ECVA indica enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC, enfermedad renal crónica; FGe, filtración glomerular estimada; IC, insuficiencia cardíaca; IM, infarto de miocardio; ITB, índice tobillo-brazo; LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; SCA, síndrome coronario agudo.

Continúa en la columna siguiente.

FIGURA 1 Prevención secundaria en pacientes con una ECVA clínica



4.2. Hipercolesterolemia grave (C-LDL \geq 190 mg/dl [\geq 4,9 mmol/l])

Recomendaciones para la Hipercolesterolemia primaria grave (C-LDL \geq 190 mg/dl [\geq 4,9 mmol/l])

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los **Suplementos de datos 9 y 10 online**.

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	B-A	1. En los pacientes de 20 a 75 años de edad con una concentración de C-LDL de 190 mg/dl o superior (\geq 4,9 mmol/l) se recomienda un tratamiento con estatinas máximo tolerado (S4.2-1 - S4.2-7).
IIa	B-A	2. En los pacientes de 20 a 75 años de edad con una concentración de C-LDL de 190 mg/dl o superior (\geq 4,9 mmol/l) que alcanzan una reducción del C-LDL inferior a un 50% cuando reciben un tratamiento con estatinas máximo tolerado y/o que tienen una concentración de C-LDL de 100 mg/dl o superior (\geq 2,6 mmol/l), es razonable un tratamiento con ezetimiba (S4.2-8 - S4.2-10).

(Continuación)

Iib	B-A	3. En los pacientes de 20 a 75 años de edad con una concentración inicial de C-LDL de 190 mg/dl o superior ($\geq 4,9$ mmol/l), y que alcanzan una reducción de las concentraciones de C-LDL inferior a un 50% y presentan una concentración de triglicéridos en ayunas de 300 mg/dl o inferior ($\leq 3,4$ mmol/l) mientras reciben un tratamiento de estatinas máximo tolerado y ezetimiba, puede considerarse la posible conveniencia de añadir un secuestrador de ácidos biliares (S4.2-11, S4.2-12).
Iib	B-A	4. En los pacientes 30 a 75 años de edad con una HF heterocigota y una concentración de C-LDL de 100 mg/dl o superior ($\geq 2,6$ mmol/l) mientras reciben un tratamiento con estatinas máximo tolerado y con ezetimiba, puede considerarse la posible conveniencia de añadir un inhibidor de PCSK9 (S4.2-9, S4.2-13 - S4.2-15).
Iib	C-DL	5. En los pacientes de 40 a 75 años de edad con una concentración inicial de C-LDL de 220 mg/dl o superior ($\geq 5,7$ mmol/l) y que alcanzan una concentración de C-LDL durante el tratamiento de 130 mg/dl o superior ($\geq 3,4$ mmol/l) mientras reciben un tratamiento con estatinas máximo tolerado y con ezetimiba, puede considerarse la posible conveniencia de añadir un inhibidor de PCSK9 (S4.2-13 - S4.2-17).
Declaración sobre el valor: Valor incierto (B-NA)		6. En los pacientes con IC y sin signos de ECVA clínica que reciben un tratamiento con estatinas máximo tolerado y con ezetimiba, los inhibidores de PCSK9 tienen un valor dudoso a los precios de venta de mediados de 2018 en Estados Unidos

4.3. Diabetes mellitus en adultos**Recomendaciones para los pacientes con diabetes mellitus**

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 11 y 12 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. En los adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus, sea cual sea el riesgo estimado de ECVA a 10 años, está indicado un tratamiento con estatinas de intensidad moderada (S4.3-1 - S4.3-9).
Iia	B-NA	2. En los adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus y una concentración de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l), es razonable evaluar el riesgo de un primer evento de ECVA a 10 años con el empleo de la PCE específica para la raza y el sexo, con objeto de facilitar la estratificación del riesgo de ECVA (S4.3-10, S4.3-11).
Iia	B-A	3. En los adultos con diabetes mellitus que presentan múltiples factores de riesgo para la ECVA, es razonable prescribir un tratamiento con estatinas de alta intensidad con objeto de reducir las concentraciones de C-LDL en un 50% o más (S4.3-12, S4.3-13).
Iia	B-NA	4. En los adultos de más de 75 años de edad con diabetes mellitus y que están siendo tratados ya con estatinas, es razonable continuar dicho tratamiento (S4.3-5, S4.3-8, S4.3-13).
Iib	C-DL	5. En los adultos con diabetes mellitus y un riesgo de ECVA a 10 años de un 20% o superior, puede ser razonable añadir ezetimiba al tratamiento con estatinas máximo tolerado, con objeto de reducir las concentraciones de C-LDL en un 50% o más (S4.3-14, S4.3-15).
Iib	C-DL	6. En los adultos de más de 75 años de edad con diabetes mellitus, puede ser razonable iniciar un tratamiento con estatinas después de un comentario del clínico y el paciente sobre los posibles beneficios y riesgos (S4.3-5, S4.3-8, S4.3-13).
Iib	C-DL	7. En los adultos de 20 a 39 años de edad con diabetes mellitus en los que hay un tiempo de evolución prolongado (≥ 10 años de diabetes mellitus tipo 2, ≥ 20 años de diabetes mellitus tipo 1), albuminuria (≥ 30 mcg de albúmina/mg de creatinina), una filtración glomerular estimada (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m ² , retinopatía, neuropatía o un ITB ($< 0,9$), puede ser razonable iniciar un tratamiento con estatinas (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-16 - S4.3-25).

TABLA 5

Factores potenciadores del riesgo específicos de la diabetes que son independientes de otros factores de riesgo en la diabetes mellitus

Factores potenciadores del riesgo

- Tiempo de evolución prolongado (≥ 10 años para la diabetes mellitus tipo 2 (S4.3-20) o ≥ 20 años para la diabetes mellitus tipo 1 (S4.3-6))
- Albuminuria ≥ 30 mcg de albúmina/mg de creatinina (S4.3-25)
- FGe < 60 ml/min/1,73 m² (S4.3-25)
- Retinopatía (S4.3-19)
- Neuropatía (S4.3-16)
- ITB $< 0,9$ (S4.3-22, S4.3-24)

FGe indica filtración glomerular estimada y ITB indica índice tobillo-brazo.

Sinopsis

Los adultos de 20 a 39 años de edad tienen, en su mayor parte, un riesgo a 10 años bajo, aunque puede ser razonable el empleo de un tratamiento con estatinas de intensidad moderada en los que tienen una diabetes mellitus de larga evolución o presentan una característica de mayor riesgo concomitante (**tabla 5**) (S4.3-17, S4.3-20, S4.3-21). Puede ser razonable un comentario con el paciente respecto a la instauración de un tratamiento con estatinas de intensidad moderada en los pacientes que sufren una diabetes mellitus tipo 2 desde hace como mínimo 10 años o una diabetes mellitus tipo 1 desde hace como mínimo 20 años, y en los pacientes con ≥ 1 factor de riesgo principal de ECV o complicaciones, como la retinopatía diabética (S4.3-19), la neuropatía (S4.3-16), la nefropatía (FGe < 60 ml/min/1,73 m² o una albuminuria ≥ 30 mcg de albúmina/mg de creatinina) (S4.3-25), o un ITB de $< 0,9$ (S4.3-22, S4.3-24) (**tabla 5**).

4.4. Prevención primaria

La prevención primaria de la ECVA a lo largo de toda la vida requiere prestar atención a la prevención y control de los factores de riesgo de ECVA que se inician en una fase temprana de la vida (**figura 2**). Uno de los principales factores de riesgo para la ECVA es el colesterol sérico elevado, que en general se identifica clínicamente al determinar el C-LDL. Puede realizarse un examen de detección sistemática con la determinación de los lípidos en ayunas o sin estar en ayunas. En los niños, los adolescentes (de 10 a 19 años de edad) y los adultos jóvenes (de 20 a 39 años de edad), debe darse prioridad a la estimación del riesgo durante toda la vida y al fomento de una reducción del riesgo con medidas de estilo de vida. El tratamiento farmacológico tan solo es necesario en algunos pacientes seleccionados que presentan concentraciones de C-LDL moderadamente altas (≥ 160 mg/dl [$\geq 4,1$ mmol/l]) o en pacientes con concentraciones de C-LDL muy altas (190 mg/dl [4,9 mmol/l]). Tres categorías principales de mayor riesgo son las de los pacientes con una hipercolesterolemia grave (concentraciones de C-LDL ≥ 190 mg/dl [$\geq 4,9$ mmol/l]), los adultos con diabetes y los adultos de 40 a 75 años de edad. Los pacientes con una hipercoleste-

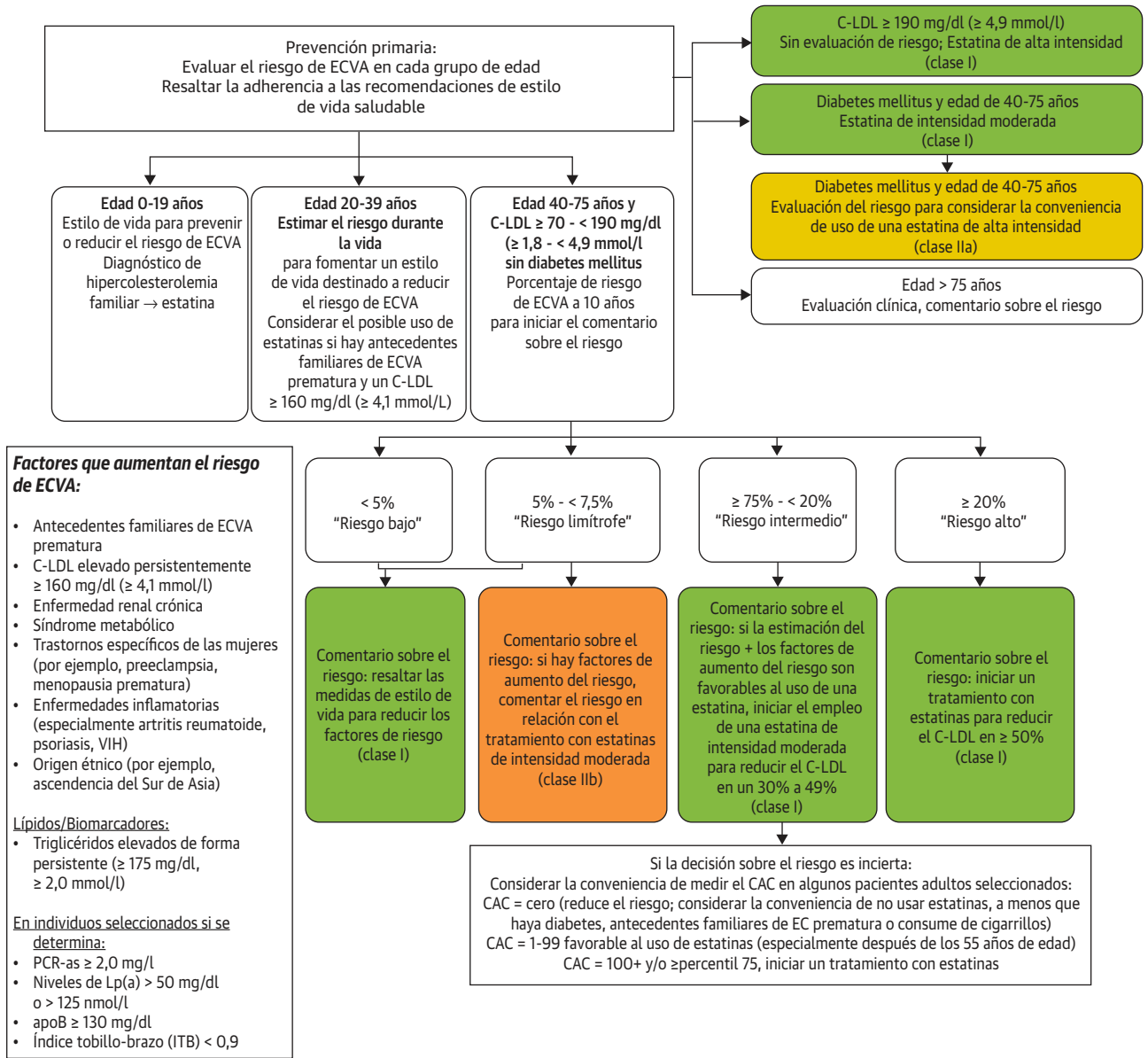
rolemia grave y los adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus son candidatos a un tratamiento inmediato con estatinas, sin necesidad de otras evaluaciones del riesgo. En los adultos con diabetes mellitus debe iniciarse un tratamiento con una estatina de intensidad moderada, y cuando se añaden múltiples factores de riesgo puede estar indicada una estatina de alta intensidad. En otros adultos de 40 a 75 años de edad, el riesgo de ECVA a 10 años debe guiar las consideraciones terapéuticas. Cuanto mayor es el riesgo estimado de ECVA, más probable es que el paciente obtenga un beneficio con el tratamiento de estatinas basado en la evidencia. En el comentario sobre el riesgo deben tenerse en cuenta también los “factores potenciadores del riesgo” que pueden usarse como consideraciones favorables a iniciar o intensificar el tratamiento con estatinas. Cuando el riesgo es incierto o si el tratamiento con estatinas resulta problemático, puede ser útil la determinación del CAC para afinar la evaluación del riesgo. La puntuación de CAC predice los eventos de ECVA de una forma gradual y es independiente de otros factores de riesgo, como la edad, el sexo y el origen étnico (S4.4-1). Una puntuación de CAC de cero es útil para reclasificar a los pacientes en un grupo de riesgo inferior, lo cual permite a menudo evitar el tratamiento con estatinas o posponerlo, a no ser que se den características asociadas a un mayor riesgo. En los pacientes de edad > 75 años, la evidencia aportada por ECA respecto al tratamiento con estatinas no es sólida, por lo que es necesaria una evaluación clínica del nivel de riesgo en un comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo, para decidir si se continúa o se inicia un tratamiento con estatinas (S4.4-2 - S4.4-21).

4.4.1. Evaluación y determinación del riesgo

4.4.1.1. Factores potenciadores del riesgo

El empleo de estatinas genéricas de intensidad moderada permite realizar una prevención primaria eficaz y con una relación coste-efectividad favorable en los pacientes con un riesgo a 10 años de ECVA $\geq 7,5\%$ (S4.4.1.1-1). Después de la publicación de la guía de ACC/AHA de 2013 (S4.4.1.1-2), el ECA HOPE-3 (S4.4.1.1-3) ha proporcionado un apoyo adicional a esta observación. La ecuación de cohorte agrupada (PCE) es la herramienta más robusta de que disponemos para estimar el riesgo a 10 años en los adultos de 40 a 75 años de edad de Estados Unidos. Su potencia a este respecto puede explicarse por la inclusión de factores de riesgo principales independientes. Una de las limitaciones de la PCE cuando se aplica a individuos concretos es que la edad se considera un factor de riesgo y tiene un efecto predominante en la puntuación del riesgo a edades avanzadas. La edad es un factor de riesgo poblacional potente, pero no refleja necesariamente el riesgo individual. Otro factor que influye en el riesgo son las características iniciales de las poblaciones

FIGURA 2 Prevención primaria



Los colores corresponden a las clases de la recomendación de la **tabla 2**. apoB indica apolipoproteína B; CAC, calcio arterial coronario; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; Lp(a), lipoproteína (a); PCRas, proteína C reactiva de alta sensibilidad; y VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

(riesgo inicial). Entre estas características se encuentran factores de riesgo tanto genéticos como adquiridos, distintos de los factores de riesgo principales establecidos. Las diferencias existentes en el riesgo inicial explican la diferencia de riesgo observada entre distintos grupos étnicos. Las predicciones del riesgo absoluto dependen del riesgo inicial de una población (por ejemplo, la población de Estados Unidos). En los pacientes con un riesgo inter-

medio, estas consideraciones dejan un margen para un comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo, para evitar o retrasar el inicio de un tratamiento con estatinas, en función de la edad, el patrón de factores de riesgo y las preferencias y valores del paciente.

En resumen, la PCE es una herramienta potente para predecir el riesgo de una población, pero tiene limitaciones cuando se aplica a personas concretas. Uno de los

TABLA 6 Factores potenciadores del riesgo para el comentario del clínico con el paciente

Factores potenciadores del riesgo

- **Antecedentes familiares de ECVA prematura** (varones, edad < 55 años; mujeres, edad < 65 años)
- **Hipercolesterolemia primaria** (C-LDL, 160-189 mg/dl [4,1-4,8 mmol/l]; C-no-HDL 190-219 mg/dl [4,9-5,6 mmol/l])*
- **Síndrome metabólico** (los factores son los siguientes: aumento del perímetro de cintura, triglicéridos elevados [> 175 mg/dl], presión arterial elevada, glucosa elevada y C-HDL bajo [< 40 mg/dl en los varones; < 50 en las mujeres mg/dl]; la presencia de 3 de ellos establece el diagnóstico)
- **Enfermedad renal crónica** (FGe 15-59 ml/min/1,73 m² con o sin albuminuria; no tratada con diálisis ni trasplante renal)
- **Trastornos inflamatorios crónicos** como psoriasis, AR o VIH/sida
- **Antecedentes de menopausia prematura** (antes de la edad de 40 años) y antecedentes de trastornos asociados al embarazo que aumentan el riesgo posterior de ECVA como la preeclampsia
- **Raza/origen étnico de alto riesgo** (por ejemplo, ascendencia del Sur de Asia)
- **Lípidos/biomarcadores:** asociados a un aumento del riesgo de ECVA
 - Elevación persistente, hipertrigliceridemia primaria (≥ 175 mg/dl)
 - Si se determina:
 1. **Proteína C reactiva de alta sensibilidad elevada** ($\geq 2,0$ mg/l)
 2. **Lp(a) elevada:** una indicación relativa para su determinación son los antecedentes familiares de ECVA prematura. Un valor de Lp(a) ≥ 50 mg/dl o ≥ 125 nmol/l constituye un factor potenciador del riesgo, en especial a concentraciones más altas de Lp(a)
 3. **ApoB elevada** ≥ 130 mg/dl: una indicación relativa para su determinación sería una concentración de triglicéridos ≥ 200 mg/dl. Una concentración ≥ 130 mg/dl corresponde a un valor de C-LDL ≥ 160 mg/dl y constituye un factor potenciador del riesgo
 4. **ITB** $< 0,9$

*Lo óptimo son 3 determinaciones.

apoB indica apolipoproteína B; AR, artritis reumatoide. C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FGe, filtración glomerular estimada; ITB, índice tobillo-brazo; Lp(a), lipoproteína (a); sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; y VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

objetivos del comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo es el de individualizar la evaluación del riesgo basada en la PCE así como otros factores que pueden informar también la predicción del riesgo. Entre estos otros factores se encuentran los factores potenciadores del riesgo que se comentan en esta guía. Dichos factores potenciadores del riesgo se enumeran en la **tabla 6**, y a la base de evidencia, así como la fuerza de la asociación con la ECVA se presentan en la **tabla S6** del **Suplemento online**. En la población general, pueden predecir o no el riesgo de manera independiente de la PCE. Pero en el comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo puede ser útil para identificar factores específicos que influyen en el riesgo. Su presencia ayuda a confirmar una situación de mayor riesgo y respalda, por lo tanto, la decisión de iniciar o intensificar un tratamiento con estatinas. Son útiles para esclarecer qué factores aterógenos están presentes en un paciente concreto. Y en algunos pacientes, determinados factores potenciadores del riesgo comportan durante la vida un riesgo superior al indicado por la predicción del riesgo a 10 años en la PCE. Por último, varios de los factores potenciadores del riesgo pueden ser dianas específicas para el tratamiento, aparte de los de la PCE.

Unos pocos comentarios pueden ilustrar la posible utilidad de los factores potenciadores del riesgo para el comentario con el paciente. Los valores de C-LDL ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol/l), apoB ≥ 130 mg/dl (en especial cuando se acompaña de una elevación persistente de los triglicéridos) y una Lp(a) elevada indican un riesgo alto de ECVA a lo largo de la vida y van a favor de iniciar un tratamiento con estatinas. La presencia de antecedentes familiares de ECVA, la menopausia prematura y los pacientes con un origen racial del Sur de Asia parecen comportar un riesgo inicial superior y son candidatos más claros a un tratamiento con estatinas. En la **tabla 7** puede consultarse una lista de comprobación para la toma de decisiones compartidas entre clínico y paciente respecto a la instauración del tratamiento. Los trastornos asociados a una inflamación sistémica (trastornos inflamatorios crónicos, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica y PCRas elevada) parecen predisponer a la aparición de eventos aterotrombóticos, lo cual justifica razonablemente un tratamiento con estatinas en los pacientes de riesgo intermedio.

4.4.2. Prevención primaria en adultos de 40 a 75 años de edad con concentraciones de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l)

Recomendaciones para la prevención primaria en adultos de 40 a 75 años de edad con concentraciones de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l)
Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en el **Suplemento de datos 16 online** (tabla 8).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. En los adultos con un riesgo intermedio, el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de ECVA y, en el contexto de un comentario sobre el riesgo, si se toma la decisión de utilizar un tratamiento con estatinas, debe recomendarse una estatina de intensidad moderada (S4.4.2-1 - S4.4.2-8).

(Continuación)

I	A	2. En los pacientes con un riesgo intermedio, deben reducirse las concentraciones de C-LDL en un 30% o más, y para una reducción óptima del riesgo de ECVA, sobre todo en los pacientes de alto riesgo, las concentraciones deben reducirse en un 50% o más (S4.4.2-1, S4.4.2-4 - S4.4.2-9).
I	B-NA	3. Para la prevención primaria de la ECVA clínica* en adultos de 40 a 75 años de edad sin diabetes mellitus y con una concentración de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l), debe estimarse el riesgo de ECVA a 10 años de sufrir un primer evento de ECVA "duro" (IM o ictus mortales o no mortales) con el empleo de PCE específicas para la raza y el sexo, y debe clasificarse a los adultos en las categorías de riesgo bajo (< 5%), riesgo límite (5% a < 7,5%), riesgo intermedio (≥ 7,5% a < 20%) y riesgo alto (≥ 20%) (S4.4.2-10, S4.4.2-11).
I	B-NA	4. Debe haber un comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo, en el que se consideren los factores de riesgo, la adherencia a un estilo de vida saludable, el potencial de obtener un efecto beneficioso de reducción del riesgo de ECVA y el potencial de aparición de efectos adversos y de interacciones con otros fármacos, así como las preferencias del paciente, para una toma de decisión individualizada respecto al tratamiento (S4.4.2-12 - S4.4.2-14).
IIa	B-A	5. En los adultos con un riesgo intermedio, los factores potenciadores del riesgo van a favor de la instauración o intensificación de un tratamiento con estatinas (S4.4.2-6, S4.4.2-15 - S4.4.2-22).
IIa	B-NA	6. En los adultos de riesgo intermedio o en algunos pacientes adultos de riesgo límite seleccionados, si continúa habiendo dudas acerca de la decisión de utilizar estatinas, es razonable utilizar la puntuación de CAC para la decisión de evitar, posponer o iniciar un tratamiento con estatinas (S4.4.2-15, S4.4.2-17, S4.4.2-23).
IIa	B-NA	7. En los adultos de riesgo intermedio o en algunos pacientes adultos de riesgo límite seleccionados en los que se determina la puntuación de CAC para la toma de una decisión sobre el tratamiento, Y <ul style="list-style-type: none"> ■ Si la puntuación de calcio coronario es de cero, es razonable evitar el tratamiento con estatinas y volver a evaluar la situación al cabo de 5 a 10 años, siempre que no haya trastornos asociados a un mayor riesgo (diabetes mellitus, antecedentes familiares de EC prematura, consumo de cigarrillos); ■ Si la puntuación de CAC es de 1 a 99, es razonable iniciar un tratamiento con estatinas en los pacientes de edad ≥ 55 años; ■ Si la puntuación de CAC es de 100 o superior o si se encuentra en el centil 75 o superior, es razonable iniciar un tratamiento con estatinas (S4.4.2-17, S4.4.2-23).
IIb	B-A	8. En los adultos con un riesgo intermedio en los que se obtendría un beneficio con una reducción más agresiva del C-LDL y en los que el empleo de una estatina de alta intensidad es aconsejable pero no resulta aceptable o no es bien tolerada, puede ser razonable añadir un fármaco distinto de las estatinas (ezetimiba o un secuestrador de ácidos biliares) a una estatina de intensidad moderada (S4.4.2-9).
IIb	B-A	9. En los pacientes con un riesgo límite, en el comentario sobre el riesgo, la presencia de factores potenciadores del riesgo puede justificar la instauración de un tratamiento con una estatina de intensidad moderada (S4.4.2-17, S4.4.2-24).

*La definición de la ECVA clínica incluye el síndrome coronario agudo (SCA), los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina estable o inestable o revascularización coronaria u otra revascularización arterial, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica (EAP), incluido el aneurisma aórtico, todos ellos de origen aterosclerótico.

TABLA 7

Lista de comprobación para la toma de decisiones compartida entre clínico y paciente respecto a la instauración del tratamiento

Elemento de la lista de comprobación	Recomendación
Evaluación del riesgo de ECVA	<ul style="list-style-type: none"> ■ Asignar al grupo de tratamiento con estatinas; utilizar el estimador de riesgo de ECVA <i>ASCVD Risk Estimator Plus</i>.[*] <ul style="list-style-type: none"> ■ En la prevención primaria en adultos de menor riesgo, de 40-75 años de edad con un C-LDL \geq 70 mg/dl (\geq 1,8 mmol/l). ■ No es necesaria en la prevención secundaria, en pacientes con un C-LDL \geq 190 mg/dl (\geq 4,9 mmol/l), o en los de 40-75 años de edad que tienen diabetes mellitus. ■ Evaluar otras características de los pacientes que influyen en el riesgo. Véase Factores potenciadores del riesgo (apartado 4.4.1.1. y tabla 6) ■ Evaluar la puntuación de CAC (apartado 4.4.2.) si la decisión sobre el riesgo es dudosa y se requiere una información adicional para esclarecer el riesgo de ECVA. <ul style="list-style-type: none"> ■ Utilizar herramientas de ayuda a la decisión para explicar el riesgo (por ejemplo, <i>ASCVD Risk Estimator Plus</i>,[*] <i>Mayo Clinic Statin Choice Decision Aid</i>[†]).
Modificaciones del estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> ■ Examinar los hábitos de estilo de vida (por ejemplo, alimentación, actividad física, peso o índice de masa corporal y consumo de tabaco). ■ Recomendar un estilo de vida saludable y proporcionar un asesoramiento pertinente, materiales de educación sanitaria o remisión a servicios especializados (por ejemplo, <i>CardioSmart</i>[‡], <i>AHA Life's Simple 7</i>[§], <i>NLA Patient Tear Sheets</i>, <i>PCNA Heart Healthy Toolbox</i>[¶], rehabilitación cardíaca, dietista, programa para dejar de fumar).
Posible beneficio clínico neto de la farmacoterapia	<ul style="list-style-type: none"> ■ Recomendar el uso de estatinas como tratamiento de primera línea. ■ Considerar la posible conveniencia de una combinación de una estatina con un tratamiento distinto de las estatinas en algunos pacientes seleccionados. ■ Comentar la posible reducción del riesgo con un tratamiento hipolipemiante. ■ Comentar la posibilidad de efectos adversos o interacciones con otros fármacos.
Consideraciones relativas al coste	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comentar el posible coste del tratamiento que deba asumir el propio paciente (por ejemplo, cobertura del plan de seguro, nivel de cobertura, copago).
Toma de decisión compartida	<ul style="list-style-type: none"> ■ Recomendar al paciente que verbalice lo que ha oído (por ejemplo, riesgo personal de ECVA del paciente, opciones existentes y riesgos/beneficios). ■ Invitar al paciente a que plantee preguntas, exprese sus valores y preferencias y explique su capacidad de cumplir los cambios de estilo de vida y la toma de la medicación. ■ Proporcionar al paciente materiales fiables para ayudarle a comprender las cuestiones relativas a las decisiones sobre el riesgo. ■ Colaborar con el paciente para determinar el plan de tratamiento y seguimiento.

^{*}Puede accederse a *ASCVD Risk Predictor Plus* en: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/http://static.heart.org/riskcalc/app/index.html#!/baseline-risk>. Acceso el 1 de septiembre de 2018.

[†] Puede accederse a la información de *Mayo Clinic Statin Decision Aid* en: <https://statindecisionaid.mayoclinic.org>.

[‡] Puede accederse a la información de salud de *CardioSmart* en: <https://www.cardiosmart.org/About>.

[§] Puede accederse a la información de *AHA Life's Simple 7* en: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/my-life-check/life-simple-7>.

^{||} Puede accederse a la información de *NLA Patient Tear Sheets* en: <https://www.lipid.org/practicetools/tools/tearsheets>.

[¶] Puede accederse a la información de *PCNA Heart Healthy Toolbox* en: <http://pcna.net/clinical-tools/tools-for-healthcare-providers/heart-healthy-toolbox>.

AHA indica *American Heart Association*; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CAC, calcio arterial coronario; ERC, enfermedad renal crónica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; PCNA, *Preventive Cardiology Nurses Association* y NLA, *National Lipid Association*.

TABLA 8

Algunos ejemplos de individuos candidatos a una determinación del CAC en los que podría aportar un beneficio el hecho de conocer que la puntuación de CAC es de cero

Individuos candidatos a una determinación del CAC en los que podría aportar un beneficio el hecho de conocer que la puntuación de CAC es de cero

- Pacientes que son reacios a iniciar un tratamiento con estatinas y desean conocer con mayor precisión cuál es su riesgo y el potencial de beneficio
- Pacientes a los que preocupa la necesidad de reinstaurar un tratamiento con estatinas después de haberlo abandonado a causa de síntomas asociados a las estatinas
- Pacientes de mayor edad (varones, 55-80 años de edad; mujeres, 60-80 años de edad) con una carga de factores de riesgo baja (S4.4.2-25) que preguntan si el tratamiento con estatinas podría aportarles un beneficio
- Adultos de mediana edad (40-55 años de edad) con un riesgo de ECVA a 10 años calculado mediante la PCE de un 5% a < 7,5% y que tienen factores que aumentan su riesgo de ECVA, aunque se encuentran en un grupo de riesgo limítrofe

Advertencias: Si un paciente tiene un riesgo intermedio y si la decisión sobre el riesgo es dudosa y se determina la puntuación de CAC, es razonable evitar el tratamiento con estatinas a no ser que haya características de mayor riesgo, como el consumo de cigarrillos, los antecedentes familiares de ECVA prematura o diabetes mellitus, y volver a determinar la puntuación de CAC en un plazo de 5-10 años. Además, si se recomienda la determinación del CAC, ello debe hacerse en centros que dispongan de la tecnología actual que aplica la menor radiación posible.

ECVA indica enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CAC, calcio arterial coronario; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; y PCE, ecuación de cohorte agrupada.

4.4.3. Seguimiento de la respuesta al tratamiento de reducción del C-LDL

Recomendación para el seguimiento

Los estudios referenciados que respaldan la recomendación se resumen en el [Suplemento de datos 17 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. El cumplimiento de los cambios del estilo de vida y los efectos de la medicación para reducir el C-LDL deben evaluarse mediante la determinación de los lípidos en ayunas y de los indicadores de seguridad apropiados a las 4 a 12 semanas de iniciado el tratamiento con una estatina o de la modificación de la dosis, y luego cada 3 a 12 meses en función de las necesidades, con objeto de evaluar la adherencia al tratamiento y la seguridad (S4.4.3-1 - S4.4.3-3).

4.4.4. Prevención primaria en otros grupos de edad

4.4.4.1. Adultos de edad más avanzada

Se presentan otras recomendaciones adicionales para los adultos de > 75 años de edad en el apartado 4.1. (Prevención secundaria de la ECVA) y en el apartado 4.3. (Diabetes mellitus en adultos).

Recomendaciones para adultos de mayor edad

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 18 y 19 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
IIb	B-A	1. En los adultos de edad igual o superior a 75 años con una concentración de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l), puede ser razonable iniciar un tratamiento con una estatina de intensidad moderada (S4.4.4.1-1 - S4.4.4.1-8)
IIb	B-A	2. En los adultos de edad igual o superior a 75 años, puede ser razonable detener el tratamiento con estatinas cuando un deterioro funcional (físico o cognitivo), la multimorbilidad, la fragilidad o la reducción de la esperanza de vida limitan los posibles beneficios del tratamiento con estatinas (S4.4.4.1-9).
IIb	B-A	3. En los adultos de 76 a 80 años de edad con una concentración de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l), puede ser razonable determinar el CAC para reclasificar a los que tienen una puntuación de CAC de cero de manera que se evite el tratamiento con estatinas (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11).

4.4.4.2. Niños y adolescentes

Recomendaciones para niños y adolescentes

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 18 a 21 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. En los niños y adolescentes con trastornos lipídicos relacionados con la obesidad, se recomienda intensificar el tratamiento de estilo de vida, incluida la restricción calórica moderada y la actividad física aerobia regular (S4.4.4.2-1 - S4.4.4.2-4).
I	B-NA	2. En los niños y adolescentes con anomalías lipídicas, el asesoramiento sobre el estilo de vida es beneficioso para la reducción del C-LDL (S4.4.4.2-5 - S4.4.4.2-12).
IIa	B-A	3. En los niños y adolescentes de edad igual o superior a 10 años con una concentración de C-LDL persistente de 190 mg/dl o superior ($\geq 4,9$ mmol/l) o de 160 mg/dl o superior (4,1 mmol/l) con una forma de presentación clínica compatible con una HF (véase el apartado 4.2) y que no responden de manera suficiente a entre 3 y 6 meses de tratamiento de estilo de vida, es razonable iniciar un tratamiento con estatinas (S4.4.4.2-13 - S4.4.4.2-16).

(Continuación)

IIa	B-NA	4. En los niños y adolescentes con antecedentes familiares de ECV prematura * o de una hipercolesterolemia importante, † es razonable realizar una determinación del perfil de lipoproteínas en ayunas o sin estar en ayunas, a una edad de tan solo 2 años para detectar la HF u otras formas minoritarias de hipercolesterolemia (S4.4.4.2-17 - S4.4.4.2-21).
IIa	B-NA	5. En los niños y adolescentes en los que se observa la presencia de una hipercolesterolemia moderada o grave, es razonable llevar a cabo un examen de detección sistemática en los familiares, con el método de cascada inversa, que incluya determinaciones del colesterol en los familiares biológicos de primero y segundo grados y, cuando ello sea posible, en los de tercer grado, para la detección de las formas familiares de hipercolesterolemia (S4.4.4.2-22 - S4.4.4.2-24).
IIa	C-DL	6. En los niños y adolescentes con obesidad u otros factores de riesgo metabólicos, es razonable determinar un perfil lipídico en ayunas para la detección de trastornos lipídicos como componentes del síndrome metabólico (S4.4.4.2-25 - S4.4.4.2-27).
IIb	B-NA	7. En los niños y adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes familiares de ECV temprana, puede ser razonable determinar el perfil lipídico en ayunas o el C-no-HDL sin estar en ayunas en una ocasión entre los 9 y los 11 años de edad, y nuevamente entre los 17 y los 21 años de edad, con objeto de detectar anomalías lipídicas de moderadas a graves (S4.4.4.2-19, S4.4.4.2-21, S4.4.4.2-27 - S4.4.4.2-29).

* Los antecedentes familiares de ECV temprana se definen aquí como IM, angina documentada o aterosclerosis determinada mediante angiografía en los padres, hermanos, abuelos, tíos o tías (< 55 años de edad en los varones, < 65 años de edad en las mujeres).

† CT ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2 mmol/l), C-LDL ≥ 190 mg/dl (≥ 4,9 mmol/l), C-no-HDL ≥ 220 mg/dl (≥ 5,7 mmol/l) o hipercolesterolemia primaria desconocida.

ECV indica enfermedad cardiovascular; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; IM, infarto de miocardio; y CT, colesterol total.

Sinopsis

Un examen de detección sistemática selectivo para la identificación de los trastornos lipídicos en función de los antecedentes familiares (Recomendación 1) o de fac-

tores relacionados con el estilo de vida (Recomendación 2) identifica tan solo una parte de las anomalías lipídicas de los niños (S4.4.4.2-19, S4.4.4.2-21, S4.4.4.2-26) (tabla 9).

TABLA 9 Valores normales y anormales de los lípidos en la infancia *†

	Aceptable, mg/dl	Límitrofe, mg/dl	Anormal, mg/dl
CT	< 170 (< 4,3 mmol/l)	170-199 (4,3-5,1 mmol/l)	≥ 200 (≥ 5,1 mmol/l)
Triglicéridos (0-9 años)	< 75 (< 0,8 mmol/l)	75-99 (0,8-1,1 mmol/l)	≥ 100 (≥ 1,1 mmol/l)
Triglicéridos (10-19 años)	< 90 (< 1,0 mmol/l)	90-129 (1,0-1,5 mmol/l)	≥ 130 (≥ 1,4 mmol/l)
C-HDL	> 45 (> 1,2 mmol/l)	40-45 (1,0-1,2 mmol/l)	< 40 (< 1,0 mmol/l)
C-LDL	< 110 (< 2,8 mmol/l)	110-129 (2,8-3,3 mmol/l)	≥ 130 (≥ 3,4 mmol/l)
C-no-HDL	< 120 (< 3,1 mmol/l)	120-144 (3,1-3,7 mmol/l)	≥ 145 (≥ 3,7 mmol/l)

Los valores se indican en mg/dl. Para la conversión a unidades del SI, dividir los resultados de CT, C-LDL, C-HDL y C-no-HDL por 38,6; y para los resultados de triglicéridos, dividir por 88,6.

* Los valores de concentraciones de lípidos y lipoproteínas en plasma proceden del *Expert Panel on Cholesterol Levels in Children* del NCEP. Los valores de C-no-HDL del *Bogalusa Heart Study* son equivalentes a los valores de corte del *Pediatric Panel* del NCEP para el C-LDL.

† Los umbrales para los valores altos y límitrofe corresponden aproximadamente a los centiles 95 y 75, respectivamente. Los umbrales bajos del C-HDL corresponden aproximadamente al centil 10.

C-HDL indica colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; NCEP, *National Cholesterol Education Program*; SI, *Système international d'unités* (sistema internacional de unidades); y CT, colesterol total.

4.5. Otras poblaciones con riesgo

4.5.1. Origen étnico

Recomendación para otras poblaciones con riesgo
Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 24 a 30 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
Ila	B-NA	1. Para la toma de decisiones clínicas en adultos de diferentes razas/orígenes étnicos, es razonable que los clínicos examinen las características raciales/étnicas que pueden influir en el riesgo de ECVA (S4.5.1-1) con objeto de elegir la estatina o la intensidad del tratamiento a utilizar (S4.5.1-1 - S4.5.1-4).

Sinopsis

Los factores de raza/origen étnico pueden influir en las estimaciones del riesgo de ECVA (S4.5.1-4), en la intensidad del tratamiento (S4.5.1-1 - S4.5.1-4) o incluso en el uso de fármacos para los lípidos (S4.5.1-5, S4.5.1-6). Entre los ejemplos importantes se encuentran el aumento del riesgo de ECVA en los individuos que se identifican como originarios del Sur de Asia, la mayor sensibilidad a las estatinas en los que se identifican como originarios del Oriente Asiático, y la mayor prevalencia de la hipertensión en los individuos negros. Una dificultad importante en el control del riesgo de ECVA en los individuos que se identifican como hispanos/latinos en los Estados Unidos es la falta de especificidad del término hispano/latino. Deben comentarse los aspectos de raza/origen ét-

nico y país de origen, junto con la posición socioeconómica y el nivel de adaptación cultural, y se puede explicar la carga de factores de riesgo para la ECVA de manera más precisa que con el término genérico de hispano/latino (S4.5.1-6 - S4.5.1-11). Además, los individuos que se identifican como originarios de Estados Unidos/originarios de Alaska tienen unas tasas elevadas de factores de riesgo para la ECVA en comparación con los blancos no hispanos. En muchos sentidos, el aumento de los factores de riesgo metabólicos y la propensión a la diabetes mellitus se asemejan a lo que ocurre en los perfiles de riesgo de quienes se identifican como estadounidenses de origen mexicano (S4.5.1-12). En la **tabla 10** se examinan estos y otros aspectos raciales/étnicos que pueden ser de interés para el manejo clínico.

TABLA 10 Aspectos raciales/étnicos en la evaluación, las decisiones relativas al riesgo y el tratamiento del riesgo de ECVA

	Grupos raciales/étnicos			Comentarios
	Estadounidenses de origen asiático (S4.5.1-4, S4.5.1-13)*	Estadounidenses hispanos/latinos (S4.5.1-7 - S4.5.1-11)†	Estadounidenses negros/de origen africano (S4.5.1-14)	
Evaluación				
Aspectos de la ECVA para los que tiene interés la raza/origen étnico	El riesgo de ECVA en las personas originarias de Sur de Asia y del Oriente Asiático varía según el país de origen; los individuos del Sur de Asia (véase más adelante) tienen un aumento del riesgo de ECVA.	Los aspectos de raza/origen étnico y país de origen, junto con la posición socioeconómica y el nivel de adaptación cultural, pueden explicar la carga de factores de riesgo para la ECVA de manera más precisa (por ejemplo, el riesgo de ECVA es mayor en los individuos de Puerto Rico que en los de México).	La evaluación del riesgo de ECVA en las mujeres negras muestra un aumento del riesgo de ECVA en comparación con las mujeres similares blancas.	Hay una heterogeneidad del riesgo según el grupo racial/étnico y dentro de cada grupo racial/étnico. Las poblaciones originarias de Estados Unidos/Alaska tienen unas tasas de factores de riesgo para la ECVA superiores a las de los individuos blancos no hispanos. (S4.5.1-12)
Aspectos de los lípidos para los que tiene interés la raza/origen étnico (S4.5.1-15, S4.5.1-16)	Los estadounidenses de origen asiático presentan concentraciones de C-HDL inferiores a las de los blancos. Hay una prevalencia más elevada de C-LDL en los individuos de la India, Filipinas, Japón y Vietnam que en los individuos blancos. Se observó un aumento de la prevalencia de los TG elevados en todos los subgrupos de estadounidenses de origen asiático.	Las mujeres hispanas/latinas tienen una prevalencia de C-HDL bajo superior a la de los varones hispanos/latinos.	Las personas negras tienen unas concentraciones de C-HDL superiores y unas concentraciones de triglicéridos inferiores a las de los estadounidenses mexicanos o blancos no hispanos.	Todos los grupos étnicos parecen tener un riesgo superior de dislipidemia, pero es importante identificar a los que tienen una conducta más sedentaria y una alimentación menos favorable.

Continúa en la página siguiente.

TABLA 10 Continuación

Grupos raciales/étnicos				
	Estadounidenses de origen asiático (S4.5.1-4, S4.5.1-13)*	Estadounidenses hispanos/latinos (S4.5.1-7 - S4.5.1-11)†	Estadounidenses negros/de origen africano (S4.5.1-14)	Comentarios
Aspectos metabólicos para los que tiene interés la raza/origen étnico (S4.5.1-3, S4.5.1-17, S4.5.1-18)	Se observa un aumento del SMet con un perímetro de cintura menor que en los individuos blancos. La DM aparece con una masa corporal magra menor y a edades más tempranas (S4.5.1-19 - S4.5.1-21). La mayor parte del riesgo de los individuos originarios del Sur de Asia se explica por factores de riesgo conocidos, sobre todo los relacionados con la insulina (S4.5.1-13).	Hay una presencia desproporcionadamente alta de DM en comparación con lo observado en los individuos blancos y negros. Hay un aumento de la prevalencia del SMet y la DM en los estadounidenses de origen mexicano en comparación con los blancos y los de Puerto Rico.	Hay un aumento de la DM y la hipertensión.	Hay un aumento de la prevalencia de la DM. Las manifestaciones del SMet difieren según la raza/origen étnico. Debe usarse el perímetro de cintura, y no el peso, para determinar la adiposidad abdominal, cuando ello sea posible.
Decisiones relativas al riesgo				
PCE (S4.5.1-22 - S4.5.1-25)	No se dispone de PCE específicas; utilizar las PCE de los individuos blancos. La PCE puede infravalorar el riesgo de ECVA en los individuos originarios del Sur de Asia. La PCE puede sobrevalorar el riesgo en los individuos originarios del Oriente Asiático (S4.5.1-26).	No se dispone de PCE específicas; utilizar las PCE de los individuos blancos no hispanos. Si hay también una ascendencia afroamericana, utilizar las PCE de los individuos negros.	Utilizar las PCE de los individuos negros (S4.5.1-10).	La raza/origen étnico específicos del país, junto con la posición socioeconómica, pueden influir en la estimación del riesgo mediante las PCE.
Puntuación de CAC (S4.5.1-27 - S4.5.1-30)	Por lo que respecta a la carga de CAC, los varones del Sur de Asia fueron similares a los varones blancos no hispanos, pero tuvieron una CAC superior a la de los estadounidenses negros, latinos o chinos. Las mujeres originarias de Sur de Asia presentaron unas puntuaciones de CAC similares a las de las mujeres blancas y de otras razas/orígenes étnicos, si bien la carga de CAC fue superior a una edad avanzada (S4.5.1-31).	El valor predictivo del CAC es similar en los individuos blancos y en los que se identifican como hispanos/latinos.	En el estudio MESA, la puntuación de CAC fue máxima en los varones blancos e hispanos, mientras que los negros mostraron una prevalencia y gravedad del CAC significativamente inferiores.	Las diferencias de factores de riesgo observadas en el estudio MESA entre los diversos orígenes étnicos no explican por completo la variabilidad del CAC. Sin embargo, el CAC predijo los eventos de ECVA más allá de lo predicho por los factores de riesgo tradicionales en todos los orígenes étnicos (S4.5.1-32)
Tratamiento				
Asesoramiento sobre estilo de vida (utilizar los principios de la dieta mediterránea y la dieta DASH)	Utilizar un asesoramiento sobre el estilo de vida para recomendar una alimentación cardiosaludable con las preferencias raciales/étnicas, para evitar el aumento de peso y para abordar la PA y los lípidos.	Utilizar un asesoramiento sobre el estilo de vida para recomendar una alimentación cardiosaludable con las preferencias raciales/étnicas, para evitar el aumento de peso y para abordar la PA y los lípidos.	Utilizar un asesoramiento sobre el estilo de vida para recomendar una alimentación cardiosaludable con las preferencias raciales/étnicas, para evitar el aumento de peso y para abordar la PA y los lípidos.	Los grupos de individuos asiáticos y de individuos hispanos/latinos deben desglosarse debido a las diferencias regionales en las preferencias de estilo de vida. La dificultad radica en evitar el aumento de consumo de sodio, azúcar y calorías a medida que los grupos desarrollan una adaptación cultural.

Continúa en la página siguiente.

TABLA 10 Continuación

	Grupos raciales/étnicos			Comentarios
	Estadounidenses de origen asiático (S4.5.1-4, S4.5.1-13)*	Estadounidenses hispanos/latinos (S4.5.1-7 - S4.5.1-11)†	Estadounidenses negros/de origen africano (S4.5.1-14)	
Intensidad del tratamiento con estatinas y respuesta de reducción del C-LDL	Los pacientes japoneses pueden ser sensibles a la posología de las estatinas. En un ensayo de prevención primaria, de diseño aleatorizado y abierto, los participantes japoneses presentaron una reducción de los eventos de ECV con dosis de pravastatina de baja intensidad, en comparación con el placebo (S4.5.1-33). En un ensayo de prevención secundaria, los participantes japoneses con una EC obtuvieron un beneficio con una dosis de pitavastatina de intensidad moderada (S4.5.1-34).	No se observa sensibilidad a la posología de las estatinas, en comparación con lo observado en individuos blancos no hispanos o negros.	No se observa sensibilidad a la posología de las estatinas, en comparación con lo observado en individuos blancos no hispanos.	El empleo de una estatina de menor intensidad en los pacientes japoneses puede producir unos resultados similares a los observados con intensidades superiores en pacientes no japoneses.
Seguridad	Se observan concentraciones plasmáticas de rosuvastatina superiores en los individuos japoneses, chinos, malayos e indios asiáticos en comparación con los individuos blancos (S4.5.1-35 - S4.5.1-37). La FDA recomienda una dosis inicial inferior (5 mg de rosuvastatina en los individuos asiáticos frente a 10 mg en los individuos blancos). Se recomienda encarecidamente tener precaución al aumentar la dosis para ajustarla.	No hay problemas de seguridad de las estatinas específicos para el origen étnico hispano/latino (S4.5.1-38).	Los valores iniciales de CK en suero son más altos en los individuos negros que en los blancos (S4.5.1-39). Se dispone de los valores del centil 95 específicos para la raza/origen étnico y específicos para el sexo de las concentraciones normales de CK en suero, para la evaluación de los cambios de la CK sérica.	Los clínicos deben tener en cuenta la raza asiática de los pacientes al prescribir las dosis de rosuvastatina (véase el prospecto). En los adultos de ascendencia del Oriente Asiático, deben usarse otras estatinas con preferencia a la simvastatina (S4.5.1-5).

* El término asiático caracteriza a una parte diversa de la población mundial. Los individuos de Bangladesh, India, Nepal, Pakistán y Sri Lanka constituyen la mayor parte del grupo del Sur de Asia (S4.5.1-26). Los individuos de Japón, Corea y China constituyen la mayor parte del grupo de Oriente Asiático.

† El término hispano/latino en Estados Unidos caracteriza a un grupo de población diverso, que incluye individuos de raza blanca, negra y originarios de Estados Unidos. Su ascendencia va desde Europa hasta Estados Unidos, e incluye, entre otros, a individuos procedentes del Caribe, México, Centroamérica y Sudamérica.

CAC indica calcio arterial coronario; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; CK, creatininas; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*; DM, diabetes mellitus tipo 2; EC, enfermedad arterial coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FDA, *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; MESA, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*; PA, presión arterial; PCE, ecuación de cohorte agrupada; Smet, síndrome metabólico.

4.5.2. Hipertrigliceridemia

Recomendaciones para la hipertrigliceridemia

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 30 a 32 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	B-NA	1. En los adultos de edad igual o superior a 20 años con una hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos en ayunas o sin estar en ayunas de 175-499 mg/dl [2,0-5,6 mmol/l]), los clínicos deben abordar y tratar los factores de estilo de vida (obesidad y síndrome metabólico), los factores secundarios (diabetes mellitus, enfermedad hepática o renal crónica y/o síndrome nefrótico, hipotiroidismo) y los medicamentos que aumentan los triglicéridos (S4.5.2-1).
Ila	B-A	2. En los adultos de 40 a 75 años de edad con una hipertrigliceridemia moderada o grave y un riesgo de ECVA del 7,5% o superior, es razonable volver a evaluar el riesgo de ECVA después de haber abordado los factores de estilo de vida y los factores secundarios y considerar que una elevación persistente de las concentraciones de triglicéridos es un factor que va a favor de la instauración o intensificación de un tratamiento con estatinas (véase el apartado 4.4.2.) (S4.5.2-2 - S4.5.2-6).

(Continuación)

IIa	B-A	3. En los adultos de 40 a 75 años de edad con una hipertrigliceridemia grave (triglicéridos en ayunas ≥ 500 mg/dl [$\geq 5,6$ mmol/l]) y un riesgo de ECVA del 7,5% o superior, es razonable abordar las causas reversibles de unos triglicéridos elevados e iniciar un tratamiento con estatinas (S4.5.2-3-5, S4.5.2-7, S4.5.2-8).
IIa	B-NA	4. En los adultos con hipertrigliceridemia grave (triglicéridos en ayunas ≥ 500 mg/dl [$\geq 5,7$ mmol/l], y sobre todo con unos triglicéridos en ayunas ≥ 1000 mg/dl [$11,3$ mmol/l]), es razonable identificar y abordar otras causas de hipertrigliceridemia), y si persiste o aumenta la elevación de los triglicéridos, reducirlos en mayor medida mediante la instauración de una dieta con muy pocas grasas, la evitación de los hidratos de carbono refinados y el alcohol, el consumo de ácidos grasos omega-3 y, en el caso de que resulte necesario para prevenir la pancreatitis aguda, un tratamiento con fibratos (S4.5.2-7, S4.5.2-9).

4.5.3. Cuestiones específicas para las mujeres

Recomendaciones sobre cuestiones específicas para las mujeres

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 33 a 35 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	B-NA	1. Los clínicos deben tener en cuenta los trastornos que son específicos de las mujeres, como la menopausia prematura (edad < 40 años) y los antecedentes de trastornos asociados al embarazo (hipertensión, preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, recién nacidos pequeños para la edad de gestación, partos prematuros), al comentar las intervenciones de estilo de vida y el potencial de obtención de un beneficio con un tratamiento con estatinas (S4.5.3-1 - S4.5.3-6).
I	C-DL	2. Las mujeres en edad fértil a las que se administra un tratamiento con estatinas y son sexualmente activas deben recibir asesoramiento respecto al empleo de una forma fiable de anticoncepción (S4.5.3-7 - S4.5.3-12).
I	C-DL	3. Las mujeres en edad fértil con hipercolesterolemia que prevén quedarse embarazadas deben dejar de tomar la estatina entre 1 y 2 meses antes de intentar la concepción, o, si se quedan embarazadas mientras toman una estatina, deben interrumpir este tratamiento en cuanto averiguan que están embarazadas (S4.5.3-7 - S4.5.3-12).

4.5.4. Adultos con ERC

Recomendaciones para los adultos con ERC

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 36 a 38 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
IIa	B-A	1. En los adultos de 40 a 75 años de edad con un C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l) que presentan un riesgo de ECVA a 10 años de un 7,5% o superior, la ERC no tratada con diálisis ni con trasplante renal constituye un factor potenciador del riesgo y puede ser útil iniciar un tratamiento con una estatina de intensidad moderada o con estatinas de intensidad moderada combinadas con ezetimiba (S4.5.4-1, S4.5.4-2).
IIb	C-DL	2. En los adultos con una enfermedad renal avanzada que necesitan un tratamiento de diálisis y que están recibiendo un tratamiento de reducción de las LDL con una estatina, puede ser razonable continuar con el empleo de la estatina (S4.5.4-2).
III: Ausencia de beneficio	B-A	3. En los adultos con una enfermedad renal avanzada que necesitan un tratamiento de diálisis, no se recomienda iniciar la administración de una estatina (S4.5.4-3, S4.5.4-4).

4.5.5. Adultos con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH

Recomendaciones para los adultos con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH
 Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en el [Suplemento de datos 39 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
Ila	B-NA	1. En los adultos de 40 a 75 años de edad con un C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l) que presentan un riesgo de ECVA a 10 años de un 7,5% o superior, los trastornos inflamatorios crónicos y la infección por el VIH son factores potenciadores del riesgo y el comentario sobre el riesgo va a favor de un tratamiento con estatinas de intensidad moderada o un tratamiento con estatinas de intensidad alta (S4.5.5-1 - S4.5.5-12).
Ila	B-NA	2. En pacientes con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH, un perfil lipídico en ayunas y una evaluación de los factores de riesgo para la ECVA pueden ser útiles como (a) guía respecto al beneficio del tratamiento con estatinas y (b) para el seguimiento o el ajuste del tratamiento con fármacos hipolipemiantes antes y de 4 a 12 semanas después del inicio del tratamiento modificador de la enfermedad inflamatoria o la terapia antirretroviral (S4.5.5-12 - S4.5.5-20).
Ila	B-NA	3. En los adultos con AR en los que se realiza una evaluación del riesgo de ECVA con determinación del perfil lipídico, puede ser útil volver a verificar los valores lipídicos y otros factores de riesgo importantes para la ECVA de 2 a 4 meses después de que se haya controlado la enfermedad inflamatoria del paciente (S4.5.5-21 - S4.5.5-23).

5. SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS Y EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LAS ESTATINAS

Recomendaciones sobre la seguridad de las estatinas y efectos secundarios asociados a las estatinas
 Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 40 y 41 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. Se recomienda un comentario del clínico con el paciente antes de iniciar un tratamiento con estatinas, con objeto de examinar el beneficio clínico neto, ponderando el potencial de reducción del riesgo de ECVA en comparación con el potencial de aparición de efectos secundarios de las estatinas, al tiempo que se resalta que los efectos secundarios pueden abordarse con éxito (S5-1 - S5-7).
I	A	2. En los pacientes con síntomas musculares asociados a las estatinas (SMAE), se recomienda una evaluación detallada de los síntomas, además de una evaluación de las causas y factores predisponentes distintos de las estatinas (S5-3 - S5-7).
I	B-A	3. En los pacientes en los que hay una indicación para el tratamiento con estatinas, se recomienda la identificación de los posibles factores predisponentes para los efectos secundarios asociados a las estatinas, incluida la diabetes mellitus de nueva aparición y los SMAE, antes de iniciar el tratamiento (S5-3 - S5-7).
I	B-A	4. En los pacientes con efectos secundarios asociados a las estatinas que no son graves, se recomienda volver a evaluar y repetir la exposición a la medicación para alcanzar una reducción máxima del C-LDL con el empleo de una pauta posológica modificada, una estatina distinta o una combinación con medicación distinta de las estatinas (S5-3 - S5-8).
I	B-A	5. En los pacientes con un aumento del riesgo de diabetes mellitus o con una diabetes mellitus de nueva aparición, se recomienda continuar el tratamiento con estatinas, haciendo nuevo énfasis en la adherencia al tratamiento, el beneficio clínico neto y los principios básicos de actividad física regular de intensidad moderada, mantenimiento de un patrón alimentario saludable y reducción modesta del peso (S5-8 - S5-12).

(Continuación)

I	C-DL	6. En los pacientes tratados con estatinas, se recomienda determinar las concentraciones de creatinina en los individuos con síntomas musculares asociados a las estatinas de carácter grave, debilidad muscular objetiva, y determinar las transaminasas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa) así como la bilirrubina total y la fosfatasa alcalina (panel de analítica hepática) si hay síntomas que sugieran hepatotoxicidad (S5-13 - S5-15).
I	B-A	7. En los pacientes con un aumento del riesgo de ECVA que presentan una hepatopatía crónica estable (incluidos los que tienen una enfermedad por hígado graso no alcohólico), cuando esté indicado clínicamente, es razonable utilizar estatinas después de haber determinado los valores existentes en la situación inicial y haber establecido un programa de seguimiento y verificaciones de la seguridad (S5-16 - S5-18).
IIa	B-A	8. En los pacientes con un aumento del riesgo de ECVA que presentan síntomas musculares asociados a las estatinas de carácter grave o síntomas musculares asociados a las estatinas de tipo recurrente, a pesar de una reexposición adecuada a las estatinas, es razonable utilizar un tratamiento distinto de las estatinas, de eficacia probada en ECA, que sea probable que aporte un beneficio clínico neto (S5-5, S5-6, S5-19).
III: Ausencia de beneficio	B-A	9. No se recomienda el empleo de coenzima Q10 de manera ordinaria en los pacientes tratados con estatinas ni para el tratamiento de los SMAE (S5-20, S5-21).
III: Ausencia de beneficio	C-DL	10. En los pacientes tratados con estatinas, la determinación sistemática de los niveles de creatinina y de transaminasas carece de utilidad (S5-13 - S5-15).

Sinopsis

El tratamiento con estatinas suele ser bien tolerado y es seguro (S5-1, S5-14, S5-22 - S5-24). Al igual que ocurre con otras clases de medicamentos, se observan efectos secundarios asociados a ellas. En vez de la designación de intolerancia a las estatinas, en la presente guía se prefiere la de efectos secundarios asociados a las estatinas, ya que la gran mayoría de los pacientes toleran bien una reexposición a las estatinas con el empleo de otra estatina distinta o una pauta posológica alternativa, como una reducción de la dosis o una combinación con fármacos distintos de las estatinas. Aunque son infrecuentes o

raros en los ensayos clínicos, los efectos secundarios asociados a las estatinas pueden ser difíciles de evaluar y controlar (S5-25, S5-26). Los más frecuentes son los SMAE. Los SMAE suelen consistir en mialgia subjetiva, que se registra en estudios de observación en un 5% a 20% de los pacientes (S5-11 - S5-14). A menudo conducen a una falta de adherencia al tratamiento y pueden tener una repercusión negativa en los resultados de ECVA (S5-27 - S5-29). Las estatinas producen un aumento modesto del riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición en los individuos susceptibles (S5-8 - S5-11), pero ello no debe ser motivo de abandono del tratamiento (**tabla 11**).

TABLA 11 Efectos secundarios asociados a las estatinas (ESAE)

Efectos secundarios asociados a las estatinas	Frecuencia	Factores predisponentes	Calidad de la evidencia
Síntomas musculares asociados a las estatinas (SMAE)			
Mialgias (CK normal)	Infrecuente (1% a 5%) en los ECA; frecuente (5% a 10%) en los estudios de observación y en el ámbito clínico	Edad, sexo femenino, índice de masa corporal bajo, medicaciones de alto riesgo (inhibidores de CYP3A4, inhibidores de OATP1B1), comorbilidades (VIH, enfermedad renal, hepática o tiroidea, miopatía preexistente), ascendencia asiática, exceso de alcohol, niveles elevados de actividad física y traumatismos	ECA / estudios de cohortes / estudios observacionales
Miositis / miopatía (CK > LSN) con síntomas preocupantes o debilidad objetiva	Rara		ECA / estudios de cohortes / estudios observacionales
Rabdomiólisis (CK >10× LSN + lesión renal)	Rara		ECA / estudios de cohortes / estudios observacionales

Continúa en la página siguiente.

TABLA 11 Continuación

Efectos secundarios asociados a las estatinas	Frecuencia	Factores predisponentes	Calidad de la evidencia
Miopatía autoinmunitaria asociada a las estatinas (anticuerpos para HMGCR, resolución incompleta)	Rara		Presentaciones de casos
Diabetes mellitus de nueva aparición	Depende de la población; más frecuente si hay factores de riesgo para la diabetes mellitus, como un índice de masa corporal ≥ 30 , glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl; síndrome metabólico o A1c $\geq 6\%$ (S5-8).	Factores de riesgo para la diabetes mellitus / síndrome metabólico Tratamiento con estatinas de alta intensidad	ECA / metanálisis
Hígado			
Elevación de transaminasas $3\times$ LSN	Infrecuente		ECA / estudios de cohortes / estudios observacionales Presentaciones de casos
Insuficiencia hepática	Rara		
Sistema nervioso central			
Memoria / función cognitiva	Rara		Presentaciones de casos; ausencia de problemas de memoria / función cognitiva en 3 ECA a gran escala
Cáncer	No hay una asociación definitiva		ECA / metanálisis
Otros			
Función renal	Carece de fundamento		
Cataratas	Carece de fundamento		
Rotura tendinosa	Carece de fundamento		
Ictus hemorrágico	Carece de fundamento		
Neumopatía intersticial	Carece de fundamento		
Testosterona baja	Carece de fundamento		

CK indica creatinina; ESAE, efectos secundarios asociados a las estatinas; HMGCR, 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa; LSN, límite superior de la normalidad; MAAE, miopatía autoinmunitaria asociada a las estatinas; SMAE, síntomas musculares asociados a las estatinas; y VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

6. APLICACIÓN

Recomendaciones para la aplicación

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en los [Suplementos de datos 42 a 46 online](#).

CdR	NdE	RECOMENDACIONES
I	A	1. Se recomienda el empleo de intervenciones centradas en la mejora de la adherencia al tratamiento prescrito para el manejo de los pacientes adultos con concentraciones elevadas de colesterol, incluidos los recordatorios telefónicos, los recordatorios de calendario, las actividades de educación multidisciplinaria integradas y las intervenciones dirigidas por farmacéuticos, como la simplificación de la pauta de tratamiento para pasar a una sola dosis diaria (S6-1, S6-2, S6-3, S6-4).
I	B-NA	2. Los clínicos, los sistemas de salud y los planes de asistencia sanitaria deben identificar a los pacientes que no reciben un tratamiento médico basado en la guía y deben facilitar la instauración de un tratamiento médico basado en la guía que sea apropiado, utilizando estrategias de múltiples facetas destinadas a mejorar la aplicación de la guía (S6-5, S6-6).
I	B-NA	3. Antes de prescribir el tratamiento, debe haber un comentario del clínico con el paciente para fomentar una toma de decisiones compartida, y ello deberá incluir la consideración del potencial de beneficio de reducción del riesgo de ECVA, de efectos adversos, de interacciones con otros fármacos, así como las preferencias del paciente (S6-7, S6-8).

7. CONSIDERACIONES SOBRE EL COSTE Y EL VALOR

7.1. Consideraciones sobre el valor económico: inhibidores de PCSK9

Las guías clínicas de ACC/AHA reconocen actualmente la importancia de tener en cuenta el valor económico al hacer recomendaciones, en consonancia con los principios establecidos por un grupo de expertos (S7.1-1). Los inhibidores de PCSK9 reducen en mayor medida el C-LDL cuando se combinan con otros fármacos reductores de las LDL, y han reducido un parámetro de valoración formado por una combinación de eventos cardiovasculares en 2 ECA realizados en pacientes de alto riesgo con una ECVA clínica tratados con fines de prevención secundaria (S7.1-2). La relación coste-efectividad y el valor económico de los inhibidores de PCSK9 se han evaluado con el empleo de modelos de simulación (Suplementos de datos 47 y 48 *online*); los modelos publicados se basan en conjuntos de supuestos diferentes. En comparación con el tratamiento con estatinas con fines de prevención secundaria, los inhibidores de PCSK9 tienen un cociente de coste-efectividad incremental (S7.1-3) de entre \$141.700 y \$450.000 por año de vida ajustado por su calidad año (AVAC) ganado, con los precios de venta de mediados de 2018. Ninguno de los modelos publicados describe un “valor económico bueno” (< \$50.000 por AVAC ganado; **tabla 12**), y prácticamente todos indican un “valor económico bajo” (\geq \$150.000 por AVAC ganado). En todos los modelos hubo una proyección de beneficio de mortalidad partiendo del supuesto de que las reducciones de la tasa de mortalidad o bien son paralelas a la reducción del C-LDL (S7.1-4) o bien son paralelas a la RRR de eventos de ECVA no mortales.

Todos los modelos hacen proyecciones de un coste durante la vida superior con el uso de inhibidores de PCSK9, debido a que el coste será superior a todo posible ahorro derivado de la prevención de eventos cardiovasculares. Para que la relación coste-efectividad sea favorable según las normas convencionales, será preciso que el coste de

los inhibidores de PCSK9 se reduzca en alrededor de un 70% a 85% en los Estados Unidos (S7.1-3). Para cualquier precio dado, el valor económico de los inhibidores de PCSK9 mejorará con la restricción de su uso para los pacientes con un riesgo muy alto de eventos de ECVA, tal como se recomienda en la presente guía. La relación inversa existente entre la mejora de la supervivencia y la razón de coste-efectividad incremental (**figura 3**) indica que el valor económico de los inhibidores de PCSK9 mejorará seleccionando para su aplicación a los pacientes de mayor riesgo. Un modelo de simulación sugirió que limitando el uso del tratamiento con inhibidores de PCSK9 a los pacientes con unas concentraciones iniciales de C-LDL \geq 119 mg/dl (\geq 3 mmol/l), en vez de \geq 70 mg/dl (\geq 1,8 mmol/l), su relación coste-efectividad mejoraría hasta \$150.000 por AVAC ganado, en vez de \$268.000 (S7.1-5). Las proyecciones de otro estudio indicaron una mejora similar del valor económico (S7.1-6). Así pues, elevando el umbral del C-LDL con el tratamiento de estatinas máximo para iniciar el empleo de un inhibidor de PCSK9 deberá mejorar su relación coste-efectividad (**figura 3**).

Tan solo 2 modelos económicos han examinado específicamente el valor aportado por los inhibidores de PCSK9 en la prevención primaria en pacientes con HF heterocigota (Suplemento de datos 45 *online*). Uno de estos modelos (S7.1-7) observó un valor bajo al utilizar los inhibidores de PCSK9 para la HF (\$503.000 por AVAC ganado), mientras que el segundo modelo (S7.1-8) indicó un valor intermedio (razón de coste-efectividad incremental de \$75.900 por AVAC ganado). Por consiguiente, no está claro el valor de un tratamiento inhibidor de PCSK9 en la HF.

8. LIMITACIONES Y LAGUNAS EN EL CONOCIMIENTO

8.1. Ensayos controlados y aleatorizados

Las guías de ACC/AHA se basan en gran parte en los resultados de ECA. Por fortuna, para la guía sobre el colesterol se dispone de un gran número de ECA de tratamientos de

TABLA 12 Propuesta de integración del nivel de valor en las recomendaciones de la guía clínica *

Nivel de valor

Valor alto: Mejores resultados con un menor coste o RCEI < \$50.000 por AVAC ganado

Valor intermedio: \$50.000 a < \$150.000 por AVAC ganado

Valor bajo: \geq \$150.000 por AVAC ganado

Valor incierto: Se ha examinado el valor, pero los datos son insuficientes para extraer una conclusión debido a la falta de estudios, a que los estudios son de baja calidad, presentan resultados contradictorios o los estudios anteriores han dejado de ser pertinentes.

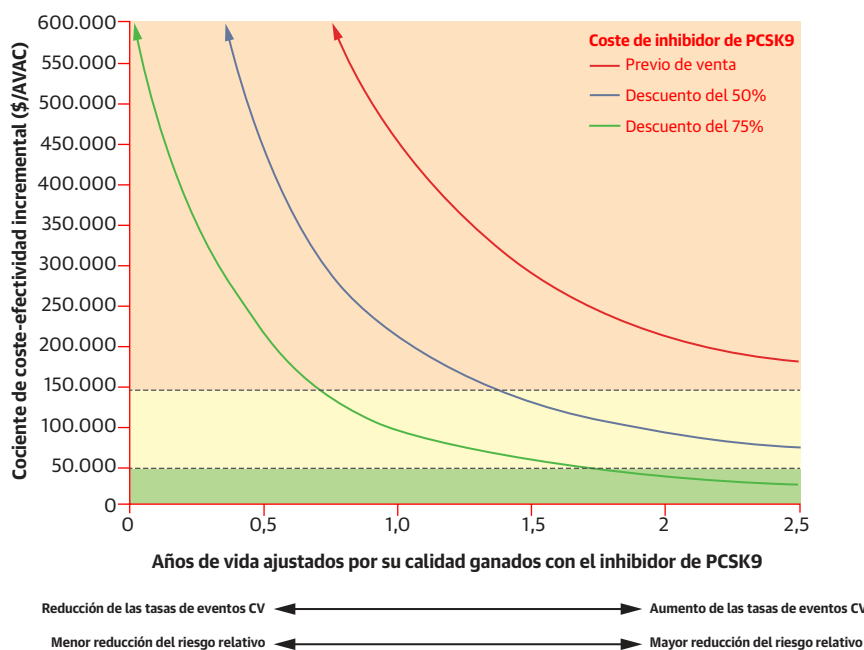
No evaluado: Valor no evaluado por el comité de redacción

Abreviaturas propuestas para cada recomendación sobre el valor:

Nivel de valor: H para indicar valor alto; I, valor intermedio; L, valor bajo; U, valor incierto; y NA, valor no evaluado.

* Las cifras de dólares utilizadas en esta tabla se basan en los datos del PIB de Estados Unidos de 2012 y se obtuvieron de los umbrales de coste-efectividad de WHO-CHOICE (S7.1-9). Reproducido de Anderson et al. (S7.1-1).

AVAC indica años de vida ajustados por su calidad; PIB, producto interior bruto; RCEI, razón de coste-efectividad incremental; y WHO-CHOICE, World Health Organization Choosing Interventions that are Cost-Effective.

FIGURA 3 Análisis de coste-efectividad de los inhibidores de PCSK9

Relación conceptual entre la efectividad clínica del tratamiento con un inhibidor de PCSK9, medida en AVAC ganados, en comparación con el tratamiento con estatinas, en el eje horizontal, y su valor clínico, medido en dólares por AVAC ganado, en el eje vertical. La curva superior indica la relación con los precios de venta completos de Estados Unidos del tratamiento con un inhibidor de PCSK9 (\$14.000/año), la curva central indica la relación si el precio se redujera en un 50% (es decir, a \$7000/año), y la curva inferior indica la relación si el precio se redujera en un 75% (es decir, a \$3500/año). Reproducido de Hlatky et al. (S7.1-3). AVAC indica años de vida ajustados por su calidad y CV indica cardiovascular.

reducción del colesterol. Estos ensayos han establecido que una mayor reducción del C-LDL se acompaña de una mayor reducción de riesgo de ECVA. Hay ECA robustos tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. La mayor parte de los datos de ECA se han obtenido con un tratamiento de estatinas. Se han obtenido también datos importantes limitados con fármacos distintos de las estatinas utilizados como medicación añadida a estas. No obstante, son necesarios más datos para determinar el alcance pleno del beneficio aportado por los fármacos distintos de las estatinas. Hay varias cuestiones importantes que será necesario abordar mediante nuevos ECA.

1. En prevención secundaria, ¿existe un límite inferior por lo que respecta a la concentración de C-LDL alcanzada, por debajo del cual el beneficio incremental obtenido no compensa los riesgos ni el coste del tratamiento adicional?
2. En prevención secundaria, ¿cuáles son las indicaciones para añadir los inhibidores de PCSK9 a un tratamiento máximo con estatinas?
3. En los pacientes con ECVA que presentan efectos secundarios asociados a las estatinas, ¿son los inhibidores de PCSK9 un sustituto eficaz y seguro de las estatinas de alta intensidad?

4. En prevención primaria en individuos adultos de 45 a 75 años de edad (C-LDL < 90 mg/dl [$< 2,3$ mmol/l]) con o sin diabetes mellitus, ¿cuál es la reducción incremental del riesgo que se obtiene con una estatina de alta intensidad en comparación con una estatina de intensidad moderada?
5. En prevención primaria en individuos adultos de 45 a 75 años de edad (C-LDL < 190 mg/dl [$< 4,9$ mmol/l]) con o sin diabetes mellitus, ¿cuál es la reducción incremental del riesgo que se obtiene con una estatina de intensidad moderada más ezetimiba en comparación con una estatina de intensidad moderada sola?
6. ¿Es eficaz y seguro el tratamiento con estatinas en pacientes de edad avanzada (> 75 años de edad)? De ser así, ¿cuál es el beneficio neto del tratamiento con estatinas en este grupo de edad?
7. En los pacientes con hipercolesterolemia grave, ¿cuál es la eficacia y el beneficio neto de los inhibidores de PCSK9 utilizados como tratamiento añadido a un tratamiento máximo con estatinas?
8. ¿Cuál es la eficacia del tratamiento con estatinas de intensidad moderada y de alta intensidad en pacientes que presentan factores potenciadores del riesgo (por ejemplo, enfermedad inflamatoria crónica, ERC, síndrome metabólico)?

8.2. Evaluación del riesgo

En prevención primaria, la selección adecuada de los pacientes para el tratamiento con fármacos reductores del colesterol depende en gran parte de la evaluación del riesgo. En las guías previas se utilizaron algoritmos de evaluación del riesgo (por ejemplo, puntuación de riesgo de Framingham o PCE) para calcular el riesgo. Aunque estas ecuaciones son útiles, es posible que sobrevaloren o infravaloren el riesgo de pacientes individuales. Por esta razón, en la guía de ACC/AHA de 2013 (S8.2-1) se introdujo el comentario del clínico con el paciente respecto al riesgo, con objeto de facilitar la toma de decisiones clínicas respecto al tratamiento apropiado. En la presente guía, el comentario del clínico con el paciente respecto al riesgo se ha ampliado y ha pasado a ser parte integrante de la toma de decisión clínica. Además, en los casos en los que existe incertidumbre, se ha propuesto la determinación del CAC como tercer paso en la toma de la decisión respecto al tratamiento. Cada uno de estos pasos podría mejorarse en las guías futuras.

8.2.1. Perfeccionamiento continuado de las PCE

Dado que es posible que haya una disminución continuada del riesgo inicial de la población en Estados Unidos, es necesario un estudio epidemiológico continuado para determinar y actualizar el riesgo poblacional. Un ejemplo de ello es la elaboración del QRISK en la población del Reino Unido, que está ampliando su alcance de forma continuada.

8.2.2. Mejora de la estimación del riesgo a lo largo de la vida

En la presente guía se incluye un algoritmo de riesgo de ECVA a lo largo de la vida para los individuos de 20 a 59 años de edad, pero este algoritmo se basa en una base de datos insuficiente. Junto con un algoritmo de riesgo para determinar el riesgo de ECVA a corto plazo (por ejemplo, 10 años), un algoritmo más robusto para la estimación del riesgo a lo largo de toda la vida facilitará el comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo con vistas a las decisiones de tratamiento.

8.2.3. Perfeccionamiento del comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo

Debe realizarse un estudio continuado de la forma en la que el clínico puede interactuar mejor con un paciente para llegar a una toma de decisión informada, en la que se tengan en cuenta múltiples factores. Esto tiene especial importancia ya que el tratamiento de reducción del colesterol se plantea para mantenerlo de por vida.

8.2.4. Supervisión y ajuste del tratamiento

Es probable que el comentario del clínico con el paciente sobre el riesgo resulte insuficiente a no ser que haya una

interacción continuada entre paciente y clínico. Ello requiere una supervisión de la efectividad del tratamiento y de la adherencia a este. Por consiguiente, el comentario del clínico con el paciente respecto al riesgo debe incluir algo más que la decisión de tratamiento inicial. Es necesaria una investigación continuada sobre la forma de mejorar todo el proceso de toma de decisión inicial y de seguimiento a largo plazo.

8.2.5. Importancia pronóstica del CAC

En la presente guía se utilizan los datos disponibles para predecir el riesgo asociado al CAC. Será preciso ampliar estos datos mediante nuevos estudios y estudios en marcha para orientar las decisiones de tratamiento. Hay una especial incertidumbre respecto al valor predictivo de las puntuaciones de CAC intermedias. Además, será preciso verificar en estudios de seguimiento la importancia predictiva de una puntuación de CAC de cero. En los pacientes con una puntuación de CAC de cero, actualmente no está claro si deben realizarse determinaciones del seguimiento del CAC ni cuándo deben hacerse, para volver a evaluar el grado de riesgo.

PRESIDENTES Y PERSONAL

American College of Cardiology

C. Michael Valentine, MD, FACC, Presidente
Timothy W. Attebery, MBA, FACHE, Director Ejecutivo
William J. Oetgen, MD, MBA, FACC, Vicepresidente ejecutivo, ciencias, educación, calidad y publicaciones
MaryAnne Elma, MPH, Directora sénior, Ciencia, educación, calidad y publicaciones
Amelia Scholtz, PhD, Gestora de publicaciones, Ciencia, educación, calidad y publicaciones

American College of Cardiology/American Heart Association

Katherine A. Sheehan, PhD, Directora, Estrategia de guías y operaciones
Abdul R. Abdullah, MD, Gestor sénior, Ciencia de guías
Thomas S.D. Getchius, Gestor, Operaciones de guías

American Heart Association

Ivor Benjamin, MD, FAHA, Presidente
Nancy Brown, Directora Ejecutiva
Rose Marie Robertson, MD, FAHA, Jefe de ciencia y medicina
Gayle R. Whitman, PhD, RN, FAHA, FAAN, Vicepresidente sénior, Oficina de operaciones de ciencia
Prashant Nedungadi, PhD, Asesor de ciencia y medicina; Oficina de operaciones de ciencia
Jody Hundley, Gestor de producción y operaciones, Publicaciones científicas, Oficina de operaciones de ciencia

BIBLIOGRAFÍA**PREÁMBULO**

P-1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:e285-350.

1. INTRODUCCIÓN**1.1. Metodología y examen de la evidencia**

S1.1-1. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3210-27.

S1.1-2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:e285-350.

1.4. Alcance de la guía

S1.4-1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.

S1.4-2. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: U.S. Agency for Healthcare Research and Quality, 2016. Report No.: 14-05206-EF-2.

S1.4-3. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:CD004816.

S1.4-4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-934.

1.5. Clase de la recomendación y nivel de la evidencia

S1.5-1. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1572-4.

2. COLESTEROL EN SANGRE ELEVADO Y ECVA**2.1. Determinación del C-LDL y el C-no-HDL**

S2.1-1. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of

normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2008;118:2047-56.

S2.1-2. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2011;57:482-9.

S2.1-3. Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem.* 2009;55:888-94.

S2.1-4. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med.* 2012;172:1707-10.

S2.1-5. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993-2000.

S2.1-6. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. 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;130:546-53.

S2.1-7. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:732-9.

S2.1-8. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013;310:2061-8.

S2.1-9. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation.* 2018;137:10-9.

3. MODALIDADES TERAPÉUTICAS**3.1. Fármacos hipolipemiantes**

S3.1-1. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2292-333.

3.1.1. Tratamiento con estatinas

S3.1.1-1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-934.

S3.1.1-2. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2:212-7.

S3.1.1-3. Naito R, Miyauchi K, Daida H. Racial differences in the cholesterol-lowering effect of statin. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24:19-25.

S3.1.1-4. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388:2532-61.

S3.1.1-5. American College of Cardiology. American College of Cardiology LDL-C Manager. Available at: <http://tools.acc.org/ldl>. Accessed: January 8, 2018.

S3.1.1-6. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. Accessed January 8, 2018.

S3.1.1-7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.

S3.1.1-8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.

S3.1.1-9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279:1615-22.

S3.1.1-10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-9.

S3.1.1-11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-7.

S3.1.1-12. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57.

S3.1.1-13. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:23-33.

S3.1.1-14. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.

S3.1.1-15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.

S3.1.1-16. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.

S3.1.1-17. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155-63.

S3.1.1-18. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial

infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.

S3.1.1-19. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021-31.

S3.1.1-20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.

4. GRUPOS DE TRATAMIENTO DE PACIENTES

4.1. Prevención secundaria de la ECVA

S4.1-1. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.

S4.1-2. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18:220-8.

S4.1-3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.

S4.1-4. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-61.

S4.1-5. Group HPSC. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007;45:645-54; discussion 53-4.

S4.1-6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.

S4.1-7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.

S4.1-8. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.

S4.1-9. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med*. 1997;336:153-62.

S4.1-10. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:23-33.

S4.1-11. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with

type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29:1478-85.

S4.1-12. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1772-9.

S4.1-13. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:3215-22.

S4.1-14. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:911-21.

S4.1-15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.

S4.1-16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.

S4.1-17. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633-43.

S4.1-18. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.

S4.1-19. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.

S4.1-20. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AHA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3210-27.

S4.1-21. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors: economics and policy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2677-87.

S4.1-22. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2016;316:743-53.

S4.1-23. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clin Cardiol*. 2016;39:313-20.

S4.1-24. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:933-46.

S4.1-25. Gnjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, et al. Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. *BMJ Open*. 2013;3:e002333.

S4.1-26. Gray SL, Boudreau RM, Newman AB, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and statin use and incident mobility limitation in community-dwelling older adults: the Health, Aging and Body Composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2226-32.

S4.1-27. Ho CK, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications: safety issues in the elderly. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3:35-46.

S4.1-28. LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:369-75.

S4.1-29. Pilotto A, Panza F, Copetti M, et al. Statin treatment and mortality in community-dwelling frail older patients with diabetes mellitus: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2015;10:e0130946.

S4.1-30. Qi K, Reeve E, Hilmer SN, et al. Older peoples' attitudes regarding polypharmacy, statin use and willingness to have statins deprescribed in Australia. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:949-57.

S4.1-31. Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *Qjm*. 2009;102:625-33.

S4.1-32. Thai M, Reeve E, Hilmer SN, et al. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:513-21.

S4.1-33. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010;74:956-64.

S4.1-34. Houx PJ, Shepherd J, Blauw GJ, et al. Testing cognitive function in elderly populations: the PROSPER study. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:385-9.

S4.1-35. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:47-54.

S4.1-36. Sano M, Bell KL, Galasko D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77:556-63.

S4.1-37. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010;257:85-90.

S4.1-38. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, et al. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:434-41.

S4.1-39. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. 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;137:338-50.

4.2. Hipercolesterolemia grave (C-DL \geq 190 mg/dl \geq 4,9 mmol/l)

S4.2-1. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, et al. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:252-60.

S4.2-2. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2578-89.

- 54.2-3.** Nanchen D, Gencer B, Muller O, et al. Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2016;134: 698-709.
- 54.2-4.** Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation*. 2016;134:9-19.
- 54.2-5.** Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:1301-7.
- 54.2-6.** Verschuren WJ, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
- 54.2-7.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376: 1670-81.
- 54.2-8.** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
- 54.2-9.** Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97.
- 54.2-10.** Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358: 1431-43.
- 54.2-11.** Huijgen R, Abkin E, Bruckert E, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2010;32:615-25.
- 54.2-12.** Ross S, D'Mello M, Anand SS, et al. Effect of bile acid sequestrants on the risk of cardiovascular events: a Mendelian randomization analysis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:618-27.
- 54.2-13.** Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2015;36: 2996-3003.
- 54.2-14.** Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133-44.
- 54.2-15.** Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:331-40.
- 54.2-16.** Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*. 2010;105:69-76.
- 54.2-17.** Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016; 176:1834-42.
- 4.3. Diabetes mellitus en adultos**
- 54.3-1.** Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:685-96.
- 54.3-2.** Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361: 2005-16.
- 54.3-3.** de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs*. 2012;72:2365-73.
- 54.3-4.** Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29:1478-85.
- 54.3-5.** Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia*. 2008;51: 1639-45.
- 54.3-6.** Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. *J Gen Intern Med*. 2016;31:387-93.
- 54.3-7.** Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOTLLA). *Diabetes Care*. 2005;28:1151-7.
- 54.3-8.** Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. 2006;29:798-804.
- 54.3-9.** Wong ND, Glovac D, Wong K, et al. Global cardiovascular disease risk assessment in United States adults with diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9:146-52.
- 54.3-10.** Karmali KN, Goff DC Jr, Ning H, et al. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64: 959-68.
- 54.3-11.** Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA*. 2014;311: 1406-15.
- 54.3-12.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376: 1670-81.
- 54.3-13.** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
- 54.3-14.** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
- 54.3-15.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
- 54.3-16.** Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014;100:1837-43.
- 54.3-17.** Constantino MI, Molyneux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3863-9.
- 54.3-18.** Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA*. 2017;317:825-35.
- 54.3-19.** Guo VY, Cao B, Wu X, et al. Prospective association between diabetic retinopathy and cardiovascular disease—a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:1688-95.
- 54.3-20.** Huo X, Gao L, Guo L, et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:115-24.
- 54.3-21.** Nezarat N, Budoff MJ, Luo Y, et al. Presence, characteristics, and volumes of coronary plaque determined by computed tomography angiography in young type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2017; 119:1566-71.
- 54.3-22.** Ogren M, Hedblad B, Engstrom G, et al. Prevalence and prognostic significance of asymptomatic peripheral arterial disease in 68-year-old men with diabetes. Results from the population study 'Men born in 1914' from Malmo, Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:182-9.
- 54.3-23.** Pambianco G, Costacou T, Ellis D, et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006;55: 1463-9.
- 54.3-24.** Pang XH, Han J, Ye WL, et al. Lower extremity peripheral arterial disease is an independent predictor of coronary heart disease and stroke risks in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:9620513.
- 54.3-25.** Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, et al. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res*. 2013; 10:520-9.
- 4.4. Prevención primaria**
- 54.4-1.** Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401-8.

- S4.4-2.** Avorn J. The psychology of clinical decision making - implications for medication use. *N Engl J Med.* 2018;378:689-91.
- S4.4-3.** Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 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 Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:92-125.
- S4.4-4.** Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 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;70:1785-822.
- S4.4-5.** Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease pooled cohort risk equations. *JAMA.* 2014;311: 1406-15.
- S4.4-6.** Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014;129:S76-99.
- S4.4-7.** Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63: 2985-3023.
- S4.4-8.** U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Available at: <https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>. Accessed August 24, 2018.
- S4.4-9.** Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90.
- S4.4-10.** U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. December 2015. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>. Accessed August 24, 2018.
- S4.4-11.** Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Summary of American Heart Association diet and lifestyle recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2186-91.
- S4.4-12.** Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:441-9.
- S4.4-13.** Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390:2050-62.
- S4.4-14.** Chen M, Li Y, Sun Q, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:1209-17.
- S4.4-15.** Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2013-20.
- S4.4-16.** Carr JJ, Jacobs DR Jr, Terry JG, et al. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death. *JAMA Cardiol.* 2017;2:391-9.
- S4.4-17.** Choosing interventions that are cost effective (WHO-CHOICE): cost-effectiveness thresholds. Geneva. Switzerland: World Health Organization, 2009.
- S4.4-18.** Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutr Rev.* 2009;67:114-20.
- S4.4-19.** Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, et al. A systematic review of the evidence for Canada's physical activity guidelines for adults. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;7:39.
- S4.4-20.** Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation.* 2010;122:743-52.
- S4.4-21.** Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2011; 124:789-95.
- 4.4.1. Evaluación y determinación del riesgo**
- 4.4.1.1. Factores potenciadores del riesgo**
- S4.4.1.1-1.** American College of Cardiology. ASCVD Risk Predictor Plus. Available at: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#/calculate/estimate/>. Accessed September 1, 2018.
- S4.4.1.1-2.** Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-934.
- S4.4.1.1-3.** Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016; 374:2021-31.
- 4.4.2. Prevención en adultos de 40 a 75 años de edad con niveles de C-LDL de 70 a 189 mg/dl (1,7 a 4,8 mmol/l)**
- S4.4.2-1.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376: 1670-81.
- S4.4.2-2.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181-92.
- S4.4.2-3.** Cholesterol Treatment Trialists C, Herington WG, Emberson J, et al. 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;4:829-39.
- S4.4.2-4.** Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: U.S. Agency for Healthcare Research and Quality, 2016. Report No.: 14-05206- EF-2.
- S4.4.2-5.** Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279:1615-22.
- S4.4.2-6.** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
- S4.4.2-7.** Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013: CD004816.
- S4.4.2-8.** Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016; 374:2021-31.
- S4.4.2-9.** Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-97.
- S4.4.2-10.** Karmali KN, Goff DC Jr, Ning H, et al. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64: 959-68.
- S4.4.2-11.** Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease pooled cohort risk equations. *JAMA.* 2014;311: 1406-15.
- S4.4.2-12.** Krumholz HM. Treatment of cholesterol in 2017. *JAMA.* 2017;318:417-8.
- S4.4.2-13.** Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1361-8.
- S4.4.2-14.** Stacey D, Legare F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4: CD001431.
- S4.4.2-15.** Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the BiImage study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:881-91.
- S4.4.2-16.** Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:851-60.
- S4.4.2-17.** Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1657-68.
- S4.4.2-18.** Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for

guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37:1373-9.

S4.4.2-19. Yano Y, O'Donnell CJ, Kuller L, et al. Association of coronary artery calcium score vs age with cardiovascular risk in older adults: an analysis of pooled population-based studies. *JAMA Cardiol*. 2017; 2:986-94.

S4.4.2-20. Malik S, Zhao Y, Budoff M, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1332-40.

S4.4.2-21. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1935-47.

S4.4.2-22. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:337-45.

S4.4.2-23. Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401-8.

S4.4.2-24. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.

4.4.3. Supervisión de la respuesta al tratamiento de reducción del C-LDL

S4.4.3-1. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292-333.

S4.4.3-2. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 suppl 3:13-23.

S4.4.3-3. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292-333.

S4.4.3-2. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 suppl 3:13-23.

S4.4.3-3. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, et al. Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61:43-53.

4.4.4. Prevención primaria en otros grupos de edad

4.4.4.1. Adultos de edad avanzada

S4.4.4.1-1. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:488-96. w174.

S4.4.4.1-2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men

and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.

S4.4.4.1-3. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. *Circulation*. 2017;135: 1979-81.

S4.4.4.1-4. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374:2021-31.

S4.4.4.1-5. Orkaby AR, Gaziano JM, Djousse L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65: 2362-8.

S4.4.4.1-6. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.

S4.4.4.1-7. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090-9.

S4.4.4.1-8. Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients: systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2015;32:649-61.

S4.4.4.1-9. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:691-700.

S4.4.4.1-10. Mahabadi AA, Mohlenkamp S, Lehmann N, et al. CAC score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC primary prevention guidelines. *J Am Coll Cardiol Img*. 2017;10:143-53.

S4.4.4.1-11. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:881-91.

4.4.4.2. Niños y adolescentes

S4.4.4.2-1. Iannuzzi A, Licenziati MR, Vacca M, et al. Comparison of two diets of varying glycemic index on carotid subclinical atherosclerosis in obese children. *Heart Vessels*. 2009;24:419-24.

S4.4.4.2-2. Murphy EC, Carson L, Neal W, et al. Effects of an exercise intervention using Dance Dance Revolution on endothelial function and other risk factors in overweight children. *Int J Pediatr*. 2009;4:205-14.

S4.4.4.2-3. Pratt RE, Kavey RE, Quinzi D. Combined dyslipidemia in obese children: response to a focused lifestyle approach. *J Clin Lipidol*. 2014;8:181-6.

S4.4.4.2-4. de Ferranti SD, Millire CE, Denhoff ER, et al. Providing food to treat adolescents at risk for cardiovascular disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23:2109-17.

S4.4.4.2-5. Niinikoski H, Lagstrom H, Jokinen E, et al. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation*. 2007; 116:1032-40.

S4.4.4.2-6. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, et al. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 2001;107:256-64.

S4.4.4.2-7. Dorgan JF, Liu L, Barton BA, et al. Adolescent diet and metabolic syndrome in young women: results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC) follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1999-2008.

S4.4.4.2-8. Wong H, Chahal N, Manhiot C, et al. Flaxseed in pediatric hyperlipidemia: a placebo-controlled, blinded, randomized clinical trial of dietary flaxseed supplementation for children and adolescents with hypercholesterolemia. *JAMA Pediatr*. 2013;167:708-13.

S4.4.4.2-9. Zachariah JP, Chan J, Mendelson MM, et al. Adolescent dyslipidemia and standardized lifestyle modification: benchmarking real-world practice. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2122-3.

S4.4.4.2-10. Torvik K, Narverud I, Ottestad I, et al. Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;252:21-7.

S4.4.4.2-11. Koletzko B, Kupke I, Wendel U. Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 1992;81:682-5.

S4.4.4.2-12. Tershakovec AM, Shannon BM, Achterberg CL, et al. One-year follow-up of nutrition education for hypercholesterolemic children. *Am J Public Health*. 1998;88:258-61.

S4.4.4.2-13. Kusters DM, Caceres M, Coll M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2015;166:1377-84. e1-3.

S4.4.4.2-14. Yeste D, Chacon P, Clemente M, et al. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:487-92.

S4.4.4.2-15. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, et al. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009;154:869-72.

S4.4.4.2-16. Sonnett T, Robinson J, Milani P, et al. Role of colesvelam in managing heterozygous familial hypercholesterolemia in adolescents and children. *Adolesc Health Med Ther*. 2010;1:53-60.

S4.4.4.2-17. Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A, et al. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011;159:865-7.

S4.4.4.2-18. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med*. 2016;375:1628-37.

S4.4.4.2-19. Ritchie SK, Murphy EC, Ice C, et al. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: the CARDIAC project. *Pediatrics*. 2010; 126:260-5.

S4.4.4.2-20. Skovby F, Micic S, Jepsen B, et al. Screening for familial hypercholesterolemia by measurement of apolipoproteins in capillary blood. *Arch Dis Child*. 1991;66:844-7.

S4.4.4.2-21. Garcia RE, Moodie DS. Routine cholesterol surveillance in childhood. *Pediatrics*. 1989;84:751-5.

S4.4.4.2-22. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr.* 2011;3:RRN1238.

S4.4.4.2-23. Bender R, Bell DA, Hooper AJ, et al. Screening for familial hypercholesterolemia. *Pathology.* 2012;44:122-8.

S4.4.4.2-24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (UK). Familial hypercholesterolemia: identification and management. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG71>. Accessed August 24, 2018.

S4.4.4.2-25. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, et al. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr.* 2015;169:272-9.

S4.4.4.2-26. May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics.* 2012;129:1035-41.

S4.4.4.2-27. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of multifactorial dyslipidemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;316:634-44.

S4.4.4.2-28. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:2167-92.

S4.4.4.2-29. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;316:645-55.

4.5. Otras poblaciones con riesgo

4.5.1. Origen étnico

S4.5.1-1. Carnethon MR, Pu J, Howard G, et al. Cardiovascular health in African Americans: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136:e393-423.

S4.5.1-2. Gujral UP, Vittinghoff E, Mongraw-Chaffin M, et al. Cardiometabolic abnormalities among normal-weight persons from five racial/ethnic groups in the United States: a cross-sectional analysis of two cohort studies. *Ann Intern Med.* 2017;166:628-36.

S4.5.1-3. Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I, et al. Identification of obesity and cardiovascular risk in ethnically and racially diverse populations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:457-72.

S4.5.1-4. Hata J, Kiyohara Y. Epidemiology of stroke and coronary artery disease in Asia. *Circ J.* 2013;77:1923-32.

S4.5.1-5. Group H-TC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34:1279-91.

S4.5.1-6. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, et al. Assessing and refining myocardial infarction risk estimation among patients with human immunodeficiency virus: a study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol.* 2017;2:155-62.

S4.5.1-7. Daviglius ML, Pirzada A, Talavera GA. Cardiovascular disease risk factors in the Hispanic/Latino population: lessons from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57:230-6.

S4.5.1-8. Daviglius ML, Pirzada A, Durazo-Arvizu R, et al. Prevalence of low cardiovascular risk profile among diverse Hispanic/Latino adults in the United States by age, sex, and level of acculturation: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003929.

S4.5.1-9. Gonzalez HM, Tarraf W, Rodriguez CJ, et al. Cardiovascular health among diverse Hispanics/Latinos: Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) results. *Am Heart J.* 2016;176:134-44.

S4.5.1-10. Qureshi WT, Kaplan RC, Swett K, et al. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Class I guidelines for the treatment of cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk: implications for US Hispanics/Latinos based on findings from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005045.

S4.5.1-11. Schneiderman N, Chirinos DA, Aviles-Santa ML, et al. Challenges in preventing heart disease in hispanics: early lessons learned from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57:253-61.

S4.5.1-12. Hutchinson RN, Shin S. Systematic review of health disparities for cardiovascular diseases and associated factors among American Indian and Alaska Native populations. *PLoS One.* 2014;9:e80973.

S4.5.1-13. Volgman AS, Palaniappan LS, Aggarwal NT, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in South Asians in the United States: epidemiology, risk factors, and treatments: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138:e1-34.

S4.5.1-14. Conomos MP, Laurie CA, Stilp AM, et al. Genetic diversity and association studies in US Hispanic/Latino populations: applications in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Hum Genet.* 2016;98:165-84.

S4.5.1-15. Frank AT, Zhao B, Jose PO, et al. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation.* 2014;129:570-9.

S4.5.1-16. Pu J, Romanelli R, Zhao B, et al. Dyslipidemia in special ethnic populations. *Cardiol Clin.* 2015;33:325-33.

S4.5.1-17. Basu S, Hong A, Siddiqi A. Using decomposition analysis to identify modifiable racial disparities in the distribution of blood pressure in the United States. *Am J Epidemiol.* 2015;182:345-53.

S4.5.1-18. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes.* 2010;2:180-93.

S4.5.1-19. Gujral UP, Pradeepa R, Weber MB, et al. Type 2 diabetes in South Asians: similarities and differences with white Caucasian and other populations. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281:51-63.

S4.5.1-20. Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281:64-91.

S4.5.1-21. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA.* 2015;314:1021-9.

S4.5.1-22. DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *Eur Heart J.* 2017;38:598-608.

S4.5.1-23. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2935-59.

S4.5.1-24. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA.* 2014;311:1406-15.

S4.5.1-25. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2118-30.

S4.5.1-26. Kandula NR, Kanaya AM, Liu K, et al. Association of 10-year and lifetime predicted cardiovascular disease risk with subclinical atherosclerosis in South Asians: findings from the Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001117.

S4.5.1-27. Alluri K, McEvoy JW, Dardari ZA, et al. Distribution and burden of newly detected coronary artery calcium: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2015;9:337-344 e1.

S4.5.1-28. Cho YK, Jung CH, Kang YM, et al. 2013 ACC/AHA cholesterol guideline versus 2004 NCEP ATP III guideline in the prediction of coronary artery calcification progression in a Korean population. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003410.

S4.5.1-29. Manolio TA, Arnold AM, Post W, et al. Ethnic differences in the relationship of carotid atherosclerosis to coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;197:132-8.

S4.5.1-30. Osawa K, Nakanishi R, Budoff M. Coronary artery calcification. *Glob Heart.* 2016;11:287-93.

S4.5.1-31. Kanaya AM, Kandula NR, Ewing SK, et al. Comparing coronary artery calcium among U.S. South Asians with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies. *Atherosclerosis.* 2014;234:102-7.

S4.5.1-32. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:434-47.

S4.5.1-33. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155-63.

S4.5.1-34. Kimura T, Inoue T, Taguchi I, et al. Does high-intensity pitavastatin therapy further improve clinical outcomes? The REAL-CAD study in 13,054 patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2017;136:e450.

- S4.5.1-35.** Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in Caucasian and Asian subjects residing in the United States. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:329-40.
- S4.5.1-36.** Lee E, Ryan S, Birmingham B, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:330-41.
- S4.5.1-37.** Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol.* 2007;99:410-4.
- S4.5.1-38.** Lloret R, Ycas J, Stein M, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in Hispanic-Americans with hypercholesterolemia (from the STARSHIP trial). *Am J Cardiol.* 2006;98:768-73.
- S4.5.1-39.** George MD, McGill NK, Baker JF. Creatine kinase in the U.S. population: Impact of demographics, comorbidities, and body composition on the normal range. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4344.
- 4.5.2. Hipertrigliceridemia**
- S4.5.2-1.** Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-934.
- S4.5.2-2.** Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:213-9.
- S4.5.2-3.** Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298:299-308.
- S4.5.2-4.** Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008;300:2142-52.
- S4.5.2-5.** Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER meta-analysis of the impact of statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 2016;117:1444-8.
- S4.5.2-6.** Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
- S4.5.2-7.** Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2012;6:450-61.
- S4.5.2-8.** Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, et al. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile. *Hepatology.* 1988;8:1147-50.
- S4.5.2-9.** Rhodes KS, Weintraub M, Marchlewicz EH, et al. Medical nutrition therapy is the essential cornerstone for effective treatment of "refractory" severe hypertriglyceridemia regardless of pharmaceutical treatment: Evidence from a Lipid Management Program. *J Clin Lipidol.* 2015;9:559-67.
- 4.5.3. Cuestiones específicas para las mujeres**
- S4.5.3-1.** Ouyang P, Wenger NK, Taylor D, et al. Strategies and methods to study female-specific cardiovascular health and disease: a guide for clinical scientists. *Biol Sex Differ.* 2016;7:19.
- S4.5.3-2.** Grandi SM, Vallee-Pouliot K, Reynier P, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and the risk of subsequent cardiovascular disease. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31:412-21.
- S4.5.3-3.** Shostrom DCV, Sun Y, Oleson JJ, et al. History of gestational diabetes mellitus in relation to cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in US women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:144.
- S4.5.3-4.** Catov JM, Newman AB, Roberts JM, et al. Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiology.* 2007;18:733-9.
- S4.5.3-5.** Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1:767-76.
- S4.5.3-6.** Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:178-86.
- S4.5.3-7.** Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med.* 2004;350:1579-82.
- S4.5.3-8.** Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:496-509.
- S4.5.3-9.** Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol.* 2008;26:175-7.
- S4.5.3-10.** Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG.* 2013;120:463-71.
- S4.5.3-11.** Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:506-9.
- S4.5.3-12.** McGrogan A, Snowball J, Charlton RA. Statins during pregnancy: a cohort study using the General Practice Research Database to investigate pregnancy loss. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:843-52.
- 4.5.4. Adultos con ERC**
- S4.5.4-1.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington W, Emberson J, et al. 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;4:829-39.
- S4.5.4-2.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181-92.
- S4.5.4-3.** Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-407.
- S4.5.4-4.** Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
- 4.5.5. Adultos con trastornos inflamatorios crónicos o infección por el VIH**
- S4.5.5-1.** Mantel A, Holmqvist M, Jernberg T, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J.* 2015;36:3413-22.
- S4.5.5-2.** Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:348-53.
- S4.5.5-3.** Lindhardtsen J, Ahlehoj O, Gislasen GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:929-34.
- S4.5.5-4.** Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7.
- S4.5.5-5.** Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:7-12.
- S4.5.5-6.** Westerweel PE, Luyten RK, Koomans HA, et al. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1384-96.
- S4.5.5-7.** Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31:1000-6.
- S4.5.5-8.** Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, et al. Trends in cardiovascular disease mortality among persons with HIV in New York City, 2001-2012. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1122-9.
- S4.5.5-9.** Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2506-12.
- S4.5.5-10.** Kearns A, Gordon J, Burdo TH, et al. HIV-1 associated atherosclerosis: unraveling the missing link. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:3084-98.
- S4.5.5-11.** Dregan A, Chowienzyk P, Molokhia M. Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders. *Heart.* 2017;103:1867-73.
- S4.5.5-12.** Fernandez-Montero JV, Barreiro P, de Mendoza C, et al. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients. *J Viral Hepat.* 2016;23:47-52.
- S4.5.5-13.** Bartels CM, Kind AJ, Everett C, et al. Low frequency of primary lipid screening among medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1221-30.

S4.5.5-14. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial under-treatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:683-8.

S4.5.5-15. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:1993-2003.

S4.5.5-16. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, et al. Assessing and refining myocardial infarction risk estimation among patients with human immunodeficiency virus: a study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol.* 2017;2:155-62.

S4.5.5-17. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:668-74.

S4.5.5-18. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23:35-43.

S4.5.5-19. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:111-9.

S4.5.5-20. Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:820-30.

S4.5.5-21. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:482-7.

S4.5.5-22. Ronda N, Favari E, Borghi MO, et al. Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:609-15.

S4.5.5-23. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1430-8.

5. SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS Y EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LAS ESTATINAS

S5-1. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD004816.

S5-2. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1361-8.

S5-3. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013;127:96-103.

S5-4. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm

(ASCOTLLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017;389:2473-81.

S5-5. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:1580-90.

S5-6. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. 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;9:758-69.

S5-7. Joy TR, Monjed A, Zou GY, et al. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med.* 2014;160:301-10.

S5-8. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380:565-71.

S5-9. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:2556-64.

S5-10. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.

S5-11. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Metaanalysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111:1123-30.

S5-12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.

S5-13. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36:1012-22.

S5-14. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, et al. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2395-410.

S5-15. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-934.

S5-16. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916-22.

S5-17. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:71-7.

S5-18. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline

elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol.* 2013;168:3846-52.

S5-19. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 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 Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:92-125.

S5-20. Taylor BA, Lorusso L, White CM, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2015;238:329-35.

S5-21. Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:24-34.

S5-22. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.

S5-23. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388:2532-61.

S5-24. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2021-31.

S5-25. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:403-14.

S5-26. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012;6:208-15.

S5-27. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1386-95.

S5-28. Zhang H, Plutzky J, Shubina M, et al. Continued statin prescriptions after adverse reactions and patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2017;167:221-7.

S5-29. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158:526-34.

6. APLICACIÓN

S6-1. Brown BG, Bardsley J, Poulin D, et al. Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997;80:111-5.

S6-2. Tambllyn R, Reidel K, Huang A, et al. Increasing the detection and response to adherence problems with cardiovascular medication in primary care through computerized drug management systems: a randomized controlled trial. *Med Decis Making.* 2010;30:176-88.

S6-3. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence

and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310: 918-29.

S6-4. van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, et al. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12: CD004371.

S6-5. Chan WV, Pearson TA, Bennett GC, et al. ACC/ AHA special report: clinical practice guideline implementation strategies: a summary of systematic reviews by the NHLBI Implementation Science Work Group: a Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:1076-92.

S6-6. Fischer F, Lange K, Klose K, et al. Barriers and strategies in guideline implementation—a scoping review. *Healthcare (Basel)*. 2016;4.

S6-7. Stacey D, Hill S, McCaffery K, et al. Shared decision making interventions: theoretical and empirical evidence with implications for health literacy. *Stud Health Technol Inform*. 2017;240:263-83.

S6-8. Stacey D, Legare F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4: CD001431.

7. CONSIDERACIONES SOBRE COSTE Y VALOR

7.1. Consideraciones sobre el valor económico: Inhibidores de PCSK9

S71-1. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, et al. ACC/AHA statement on cost/value method-

ology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:2329-45.

S71-2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376: 1713-22.

S71-3. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors: economics and policy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70: 2677-87.

S71-4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366:1267-78.

S71-5. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1069-78.

S71-6. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, et al. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2412-21.

S71-7. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2016; 316:743-53.

S71-8. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clin Cardiol*. 2016;39:313-20.

S71-9. Choosing interventions that are cost effective (WHO-CHOICE): cost-effectiveness thresholds. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.

8. LIMITACIONES Y LAGUNAS DEL CONOCIMIENTO

8.2. Evaluación del riesgo

S8.2-1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.

PALABRAS CLAVE Guías de práctica clínica de ACC/ AHA, biomarcadores, puntuación de calcio arterial coronario, farmacológico, enfermedad cardiovascular, colesterol, colesterol-LDL, diabetes mellitus, tratamiento farmacológico, inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa/estatinas, hipercolesterolemia, lípidos, cumplimiento del paciente, prevención primaria, evaluación del riesgo, comentario sobre reducción del riesgo, comentario sobre tratamiento del riesgo, prevención secundaria, ezetimiba, inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)

APÉNDICE 1. RELACIONES DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA Y CON OTRAS ENTIDADES (RELEVANTES) — GUÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUÍNEO DE AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA DE 2018* (AGOSTO DE 2018)

Miembro del comité	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto
Scott M. Grundy (Presidente)	VA North Texas Health Care System and University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas — Catedrático de medicina interna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Neil J. Stone (Vicepresidente)	Northwestern Medicine/Northwestern University — Catedrático Bonow de medicina, cardiología	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Alison L. Bailey	Erlanger Health System/University of Tennessee College of Medicine — Directora del programa, Especialización en Enfermedades cardiovasculares; Directora, Cardiología preventiva y Rehabilitación cardiaca	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Craig Beam	CBRE — Director ejecutivo; Director nacional de inversiones estratégicas/cultivo	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Kim K. Birtcher	University of Houston College of Pharmacy — Profesor Clínico	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Roger S. Blumenthal	Johns Hopkins University, Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease — Catedrático de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Lynne T. Braun	Rush University Medical Center — Catedrático de Enfermería y Medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Sarah De Ferranti	Boston Children's Hospital — Profesor Ayudante de Pediatría	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Joseph Faiella-Tommasino	Touro College, School of Health Sciences — Presidente y decano adjunto de los programas de ayudante médico	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Daniel E. Forman	University of Pittsburgh — Presidente, Cardiología geriátrica	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Ronald Goldberg	University of Miami, Diabetes Research Institute — Catedrático de medicina, División de endocrinología, metabolismo y diabetes	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Paul A. Heidenreich	Stanford University, Departamento de Medicina — Catedrático, Vicepresidente de calidad	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Mark A. Hlatky	Stanford University, School of Medicine — Catedrático de Política de Investigación en salud, Catedrático de medicina cardiovascular	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Daniel W. Jones	University of Mississippi Medical Center — Catedrático de medicina y fisiología; Director, Ciencia clínica y poblacional	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Donald Lloyd-Jones	Northwestern University — Catedrático Eileen M. Foell; Presidente, Departamento de medicina preventiva	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Nuria Lopez-Pajares	Temple University — Médico	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Chiadi Ndumele	Johns Hopkins University School of Medicine — Profesor Ayudante Robert E. Meyerhoff de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Carl E. Orringer	University of Miami, Soffer Clinical Research Center — Profesor Asociado	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 1. CONTINUACIÓN

Miembro del comité	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto
Carmen Peralta	University of California, San Francisco – Profesora Asociada de medicina; Kidney Health Research Collaborative – Directora ejecutiva	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Joseph Saseen	University of Colorado, Anschutz Medical Campus – Catedrático y Vicepresidente, Departamento de farmacia clínica; Catedrático, Departamento de medicina de familia	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Sidney C. Smith, Jr	University of North Carolina, Chapel Hill – Catedrático de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Laurence S. Sperling	Emory University, Rollins School of Public Health – Catedrático de medicina, cardiología; Catedrático de salud mundial	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Sallim S. Virani	Baylor College of Medicine – Catedrático, Apartado de investigación cardiovascular y Director, Programa de formación de especializaciones en cardiología; Michael E. DeBakey VA Medical Center – Cardiólogo Adjunto e Investigador; Programa de política sanitaria, calidad e informática, Center for Innovations in Quality, Effectiveness and Safety	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Joseph Yeboah	Wake Forest Baptist Health – Profesor Ayudante, medicina interna, cardiovascular	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

En esta tabla se indican las relaciones de los miembros del comité con la industria y con otras entidades que se consideraron pertinentes respecto a este documento. Estas relaciones fueron examinadas y actualizadas de forma conjunta en todas las reuniones y/o teleconferencias del comité de redacción durante el proceso de elaboración del documento. La tabla no refleja necesariamente las relaciones con la industria existentes en el momento de la publicación. Se considera que una persona tiene un interés significativo en un negocio si dicho interés corresponde a la propiedad de \geq 5% de las acciones con derecho a voto o del capital del negocio, o si la propiedad corresponde a \geq \$5.000 a valor de mercado de la entidad comercial; o si los fondos recibidos por la persona de esa entidad comercial superan el 5% de los ingresos brutos de la persona en el año anterior. Las relaciones sin un beneficio económico se incluyen también en aras de una mayor transparencia. Las relaciones de esta tabla se consideran modestas salvo que se indique lo contrario. Según el ACC y la AHA, una persona tiene una relación relevante si: a) la relación o el interés está relacionada con un tema, propiedad intelectual o activo, materia, o cuestión igual o similar a la abordada en el documento; o b) la empresa/entidad (con la que existe la relación) fabrica un fármaco, clase de fármacos o dispositivo, que se aborda en el documento o fabrica un fármaco o dispositivo competidor del abordado en el documento; o c) la persona o un miembro de su hogar, tiene una posibilidad razonable de obtener una ganancia o una pérdida económica, profesional o de otro tipo como resultado de las cuestiones/temas que se abordan en el documento.

* La guía sobre el colesterol se inició en septiembre de 2016. En los primeros años del CMS Open Payment System, comprensiblemente, ha habido muchos problemas relacionados con la notificación exacta de pagos de alimentos y bebidas. Por este motivo, el ACC y la AHA no han considerado que estos costes menores constituyan relaciones importantes con la industria.

AACVPR indica American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; AAPA, American Academy of Physician Assistants; ABC, Association of Black Cardiologists; ACC, American College of Cardiology; ACPM, American College of Preventive Medicine; ADA, American Diabetes Association; AGS, American Geriatrics Society; AHA, American Heart Association; AHA, American Pharmacists Association; ASPC, American Society for Preventive Cardiology; PCNA, Preventive Cardiovascular Nurses Association; y VA, Veterans Affairs.

APÉNDICE 2: RELACIONES DE LOS REVISORES CON LA INDUSTRIA Y CON OTRAS ENTIDADES – GUÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUINEO DE AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA DE 2018 (AGOSTO DE 2018)

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Philip A. Ades	Revisor Oficial – AACVPR	University of Vermont Medical Center – Catedrático de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Karen P. Alexander	Revisor Oficial – Comités de Ciencia y Calidad del ACC	Duke University Medical Center – Catedrático de medicina/ cardiología	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ GSK ■ NIH 	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Theresa M. Beckie	Revisor Oficial – AACVPR	University of South Florida – Catedrático y decano asociado del programa de doctorado	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Kathy Berra	Revisor Oficial – PCNA	Stanford University	<ul style="list-style-type: none"> ■ Omada Health 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Council on Aspirin for Health and Prevention - un comité del Altarum Institute ■ Preventive Cardiovascular Nurses Association 	Ninguna	Ninguna
William T. Cefalu	Revisor Oficial – ADA	American Diabetes Association – Jefe de ciencia, medicina y misión	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Mary Ann Champagne	Revisor Externo Oficial – PCNA	Stanford Hospital and Clinics – Enfermera clínica especialista y coordinadora	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Joaquin Cigarroa	Revisor Oficial – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA	Oregon Health and Science University – Profesor Clínico de Medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Stephen R. Daniels	Revisor Oficial – AAP	University of Colorado School of Medicine – Catedrático y Presidente, Departamento de Pediatría; Children's Hospital Colorado – Pediatra jefe y Presidente L. Joseph Butterfield de pediatría	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sanofi-Aventis 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Novo Nordisk Inc. 	Ninguna	Ninguna
Dave Dixon	Revisor Oficial – NLA	Virginia Commonwealth University School of Pharmacy – Profesor Asociado y Vicepresidente de servicios clínicos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Earl W. Ferguson	Revisor Oficial –ACPM	Ridgecrest Regional Hospital – Consultor Independiente	Ninguna	Ninguna	■ Bakersfield Heart Hospital	Ninguna	■ Growth Creators Inc./Radekal/Pertexa ■ California Health Information Partnership and Services Organization†	Ninguna	Ninguna
Edward A. Gill, Jr	Revisor Oficial –NLA	University of Colorado Cardiology Division – Profesor de práctica clínica, medicina-cardiología	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	■ Acute Coronary Syndrome, 2007†
Tyler J. Gluckman	Revisor Oficial –Consejo de directores del ACC	Providence St. Vincent Heart Clinic – Director médico	■ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Rita Kalyani	Revisor Oficial –ADA	Johns Hopkins School of Medicine – Profesora Asociada de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Norma M. Keller	Revisor Oficial –Consejo de directores del ACC	New York University Medical Center – Jefe de cardiología	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Amit Khera	Revisor Oficial –ASPC	University of Texas Southwestern Medical Center – Profesor Ayudante de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Carol Kirkpatrick	Revisor Oficial –NLA	Idaho State University – Directora del Centro de Bienestar / Profesor Asociado Clínico Kasiska Division of Health Sciences	■ National Lipid Association	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
G. B. John Mancini	Revisor Oficial –Consejo de directores del ACC	Vancouver Hospital Research Pavilion – Catedrático de medicina	■ Amgen ■ Bayer ■ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc ■ Eli Lilly and Company ■ Esperion ■ Merck ■ Pfizer ■ Regeneron ■ Sanofi-aventis/Regeneron ■ Servier	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Laxmi S. Mehta	Revisor Oficial –Comités de Ciencia y Calidad del ACC	Ohio State University – Catedrático de medicina; Director de la sección de cardiología preventiva y salud cardiovascular de la mujer	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	■ AHAT	Ninguna	Ninguna
David Montgomery	Revisor Oficial –ABC	Piedmont Heart Institute – Cardiólogo	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Michelle Odden	Revisora Oficial – AGS	Oregon State University – Profesor Asociado	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Daniel J. Rader	Revisor Oficial –AHA	Cooper-McClure – Catedrático de medicina; University of Pennsylvania School of Medicine – Director, medicina preventiva cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alnylam* ■ Novartis* ■ Pfizer* ■ DalCor ■ MedImmune, Inc 	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Staten Bio* ■ VascularStrategies* 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Michael W. Rich	Revisor Oficial –AGS	Washington University School of Medicine – Catedrático de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Mirvat A. Alasnag	Revisor de Contenidos – Sección de miembros en inicio de carrera del ACC	King Fahd Armed Forces Hospital, Jeddah-KSA – Cardiólogo intervencionista	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Kim K. Birtcher	Revisor de Contenidos – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA	University of Houston College of Pharmacy – Profesor Clínico	<ul style="list-style-type: none"> ■ Jones & Bartlett Learning 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Accreditation Council for Clinical Lipidology† 	Ninguna	Ninguna
Conrad B. Blum	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	Medicine at Columbia University Medical Center – Catedrático	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ ACC-AHA† 	Ninguna	Ninguna
Bernard Dennis	Revisor de Contenidos – Revisor Profano de la ACC/AHA	Dennis Associates, LLC	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Henry Ginsberg	Revisor de Contenidos – AHA	Columbia University, Irving – Catedrático de medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Merck ■ Resverlogix ■ Sanofi-Regeneron ■ Amgen ■ Alkermes ■ Kowa ■ Janssen ■ Esperion 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Ira Goldberg	Revisor de Contenidos – AHA	NYU Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism – Director	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alcea* ■ Amgen ■ Arrowhead ■ Intarcia ■ Merck ■ Regeneron 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
José A. Joglar	Revisor de Contenidos – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA	UT Southwestern Medical Center: University – Catedrático de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Glenn N. Levine	Revisor de Contenidos – Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA	Baylor College of Medicine – Catedrático de medicina; Michael E. DeBakey Medical Center – Director, Unidad de cuidados cardiacos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Defensor, paro cardiorespiratorio extrahospitalario, 2017* 	Ninguna
Daniel Levy	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	Center for Population Studies – Director; Journal of the American Society of Hypertension – Editor, jefe	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Theodore Mazzone	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	NorthShore University Health System – Presidente, Departamento de Medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Patrick E. McBride	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	University of Wisconsin School of Medicine and Public Health – Catedrático emérito, Departamentos de medicina (medicina cardiovascular) y medicina de familia	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Health Decisions, Inc.† 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Karen J. McConnell	Revisor de Contenidos – AHA	Catholic Health Initiatives – Director de sistemas de los servicios de farmacia clínica	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Pamela B. Morris	Revisor de Contenidos – Sección de miembros de prevención de la enfermedad cardiovascular del ACC	The Medical University of South Carolina – Catedrático de medicina, Director de cardiología preventiva	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amgen ■ Esperion ■ Sanofi Regeneron 	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Nathalie Panir	Revisor de Contenidos – Consejo científico de la AHA	Oregon Health and Science University – Profesor Ayudante	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Continúa en la página siguiente.

APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN

Revisor externo	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto	Salario
Janelle F. Ruisinger	Revisor de Contenidos – AHA	The University of Kansas School of Pharmacy, Department of Pharmacy Practice – Farmacéutico clínico; KUMC Atherosclerosis and LDL-Apheresis Center – Profesor Asociado Clínico	Ninguna	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amgen† ■ Regeneron† ■ Sanofi- ■ Aventis† 	<ul style="list-style-type: none"> ■ American Society of Health System Pharmacists 	Ninguna	Ninguna
Joshua Schulman-Marcus	Revisor de Contenidos – Sección de miembros en inicio de carrera del ACC	Albany Medical Center – Profesor Ayudante de medicina	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Michael D. Shapiro	Revisor de Contenidos – Sección de miembros de prevención de la enfermedad cardiovascular del ACC	Oregon Health & Science University – Profesor Asociado de medicina y radiología	<ul style="list-style-type: none"> ■ Akcea ■ Amgen ■ Kastle* ■ Novartis Corporation ■ Regeneron 	Ninguna	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Akceat† ■ Amarin† ■ Amgen† 	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Susan Shero	Revisor de Contenidos – ACC/AHA	NIH/NHLBI – Asesor de Salud Pública	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
James L. Young II	Revisor de Contenidos – AHA	Beaumont Health – Enlace con pacientes/familias	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

En esta tabla se indican todas las relaciones de los revisores externos con la industria y con otras entidades que se notificaron en el momento de la revisión externa, incluidas las que no se consideraron relevantes respecto a este documento, en el momento en el que se revisó el documento. La tabla no refleja necesariamente las relaciones con la industria existentes en el momento de la publicación. Se considera que una persona tiene un interés significativo en un negocio si dicho interés corresponde a la propiedad de ≥ 5% de las acciones con derecho a voto o del capital del negocio, o si la propiedad corresponde a \$5.000 a valor de mercado de la entidad comercial, o si los fondos recibidos por la persona de esa entidad comercial superan el 5% de los ingresos brutos de la persona en el año anterior. Las relaciones sin un beneficio económico se incluyen también en aras de una mayor transparencia. Las relaciones de esta tabla se consideran modestas salvo que se indique lo contrario. Consulte en <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy> las definiciones de declaración de intereses o una información adicional sobre la Política de declaraciones para los comités de redacción de ACC/AHA.

* Relación significativa.

† Sin beneficio económico.

AACVPR indica *American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation*; AAPA, *American Academy of Physician Assistants*; ABC, *Association of Black Cardiologists*; ACC, *American College of Cardiology*; ACCPM, *American College of Preventive Medicine*; ADA, *American Diabetes Association*; AGS, *American Geriatrics Society*; AHA, *American Heart Association*; AHA, *American Heart Association*; ASPC, *American Society for Preventive Cardiology*; GSK, *GlaxoSmithKline*; KSA, *Reino de Arabia Saudita*; KUMC, *University of Kansas Medical Center*; LDL, *lipoproteínas de baja densidad*; NHLBI, *National Heart, Lung, and Blood Institute*; NIH, *National Institutes of Health*; NLA, *National Lipid Association*; NYU, *New York University*; PCNA, *Preventive Cardiovascular Nurses Association*; y UT, *University of Texas*.