

Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

ORIENTACIÓN TÉCNICA DISLIPIDEMIAS

2018

ÍNDICE

GRUPO DE TRABAJO	5
I. OBJETIVO	9
II. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN	9
III. ALCANCE	9
IV. INTRODUCCIÓN	10
V. DEFINICIONES CONCEPTUALES	11
VI. TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO	13
VII. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS	21
VIII. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO PARA LA HIPERCOLESTEROLEMIA	24
1. Tratamiento dietoterapéutico	24
2. Actividad física	30
3. Alcohol	31
4. Tabaco	31
IX. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA HIPERCOLESTEROLEMIA	32
1. Estatinas	32
2. Ezetimibe	41
3. Resinas	42
4. Inhibidores de la PCSK-9	43
X. TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	44
Tratamiento no farmacológico para la hiperTG	44
Tratamiento farmacológico para la hiperTG	45
1. Estatinas	45
2. Fibratos	45
3. Ácido Nicotínico	47
4. AG omega-3	47
XI. TRATAMIENTO PARA EL C-HDL BAJO	49
XII. SEGUIMIENTO	50
XIII. ESTRATEGIAS PARA AYUDAR EN LOS CAMBIOS DEL ESTILO DE VIDA Y ADHERENCIA	51

XIV. CRITERIOS DE REFERENCIA ATENCIÓN SECUNDARIA	51
XV. MANEJO DE LAS DISLIPIDEMIAS EN DISTINTOS ESCENARIOS CLÍNICOS	52
1. Adulto mayor	52
2. Mujeres	52
3. Hiperlipemias familiares	54
4. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2	56
5. Síndrome coronario agudo (SCA)	57
6. Enfermedad cerebrovascular (ACV/AIT)	57
7. Enfermedad arterial periférica (EAP) y aneurisma de la aorta abdominal (AAA)	58
8. Insuficiencia cardíaca (IC)	58
9. Valvulopatías	59
10. ERC y trasplante renal	59
11. Infección por VIH	61
12. Enfermedades psiquiátricas	61
XVI. ANEXOS	62
XVII. REFERENCIAS	68

Autor principal

Dr. José Vicente Jara E.	Médico Internista; Hospital Padre Hurtado, CESFAM San Rafael de La Pintana, Asesor Técnico Departamento de Enfermedades No Transmisibles, Ministerio de Salud.
---------------------------------	--

Edición y responsable técnico

Dra. Mélanie Paccot B.	Magíster en Salud Pública; Jefa Depto. Enfermedades No Transmisibles, Ministerio de Salud.
Dra. Sylvia Santander R.	Jefa División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud.

Grupo de trabajo

Dr. Alberto Maiz G.	Diabetólogo. Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.
Dr. Alejandro Abufhele B.	Cardiólogo. Clínica Alemana Santiago-Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
Dr. Attilio Rigotti R.	Médico Internista, Doctor en Ciencias Médicas. Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. José Vicente Jara E.	Médico Internista; Hospital Padre Hurtado, CESFAM San Rafael de La Pintana, Asesor Técnico Depto. de Enfermedades No Transmisibles, Ministerio de Salud.
Dr. Mauricio Fernández R.	Cardiólogo. Clínica Alemana Santiago-Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
Dr. Rodrigo Alonso K.	Médico Internista. Nutriólogo. Depto. Nutrición Clínica Las Condes. Presidente Grupo Chileno de Trabajo en Aterosclerosis, International Atherosclerosis Society; Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar.
Dra. Ada Cuevas M.	Nutrióloga. Depto. Nutrición Clínica Las Condes. International Atherosclerosis Society. Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar. Sociedad Chilena Endocrinología y Diabetes.
Dra. Mélanie Paccot B.	Magíster en Salud Pública y Gestión en Salud. Jefa Depto. de Enfermedades No Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud.
Nut. Cecilia Sepúlveda	Nutricionista. Magíster Nutrición y alimentos, Magíster bioética. Colegio de Nutricionistas de Chile.
Nut. Giovanna Valentino	Nutricionista MSc. Colegio de Nutricionistas de Chile, Unidad de Cardiología Preventiva y Rehabilitación Cardiovascular, Red de Salud UC-Christus. Carrera de Nutrición, depto. Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica.

Autores de secciones

Dr. Rodrigo Alonso	Manejo Dislipidemia familiar y en los niños y adolescentes
Dra. Ada Cuevas	Manejo Dislipidemia en mujeres y adulto mayor
Dr. Alberto Maiz Dr. Attilio Rigotti	Manejo Dislipidemia en Sd metabólico y Diabetes Mellitus, Enfermedades psiquiátricas y VIH.
Dr. Alejandro Abufhele	Manejo Dislipidemia en SCA, PCI, Enfermedad cerebro vascular (ACV/TIA), Enfermedad arterial periférica y AAA.
Dr. Mauricio Fernández	Manejo Dislipidemia en Insuficiencia cardíaca y enfermedad valvular.
Dr. José Vicente Jara	Manejo Dislipidemia en ERC

Revisores (en orden alfabético)

Dra. Isidora Prado U.	División Atención Primaria, Subsecretaría de Redes Asistenciales, Ministerio de Salud
EU. Luz de la Paz Cole W.	Depto. Ciclo Vital, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud
Nut Yilda Herrera F.	MSc, Departamento de Nutrición y Alimentos/DIPOL, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud.
Nut. Xenia Benavides	Subsecretaría de Redes Asistenciales, Ministerio de Salud.
Nut. Sofia Bustos A.	Departamento de Nutrición y Alimentos/DIPOL, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud
Nut. Natalia Dinamarca	División Atención Primaria, Subsecretaría de Redes Asistenciales, Ministerio de Salud
QF. Karina Castillo	División Atención Primaria, Subsecretaría de Redes Asistenciales, Ministerio de Salud

Declaración conflictos de interés

Dr. Attilio Rigotti	No declara conflictos de intereses
Dr. Alberto Maiz	Sin conflictos de interés
Dr. Alejandro Abufhele	Sin conflictos de interés
Dr. Mauricio Fernández	Declara conflictos de interés, conferencias y asesoría a un laboratorio.
Dr. Rodrigo Alonso	Declara conflictos de interés, conferencias y advisor a diferentes laboratorios en relación a dislipidemias.
Dr. José Vicente Jara	Sin conflictos de interés.
Dra. Ada Cuevas	Declara conflictos de interés, conferencias a diferentes laboratorios en relación a dislipidemias.
Dra. Mélanie Paccot	Sin conflictos de interés
Nut. Cecilia Sepúlveda	Declara conflictos de interés, ha recibido apoyo para participación a Congresos y Jornadas de nutrición.
Nut. Giovanna Valentino	Sin conflictos de interés.

Glosario de términos

AAA	Aneurisma de la Aorta Abdominal
AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association
ACO	Anticonceptivos Orales
ACV	Ataque Cerebrovascular
AG	Ácidos Grasos
ALA	Ácido Alfa Linolénico
AIT	Ataque Isquémico Transitorio
APO	Apolipoproteína
APS	Atención Primaria de Salud
IDL	Lipoproteína de Densidad Intermedia (Intermediate Density Lipoprotein)
HDL	Lipoproteína de Alta Densidad (High Density Lipoprotein)
LDL	Lipoproteína de Baja Densidad (Low Density Lipoprotein)
VLDL	Lipoproteína de Muy Baja Densidad (Very Low Density Lipoprotein)
C	Colesterol
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
CHO	Carbohidratos
DHA	Ácido Docosahexaenoico
DHC	Daño Hepático Crónico
DM	Diabetes Mellitus
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
ECA	Estudios Controlados Aleatorizados
EMA	European Medicines Agency
ENS	Encuesta Nacional de Salud
EPA	Ácido Eicosapentanoico
EQZ	Esquizofrenia
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ESC/EAS	European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society

FDA	Food and Drugs Administration
FRCV	Factores de Riesgo Cardiovascular
HD	Hemodiálisis
HF	Hipercolesterolemia familiar
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto Agudo al Miocardio
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LCAT	Lecithin-Cholestrol Acyltransferase
LDLR	Receptor de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
NPC1L1	Niemann-Pick C1-Like 1
OT	Orientación Técnica
PA	Presión Arterial
PSCV	Programa de Salud Cardiovascular
Qm	Quilomicrón
RCV	Riesgo Cardiovascular
SMet	Síndrome Metabólico
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
TARV	Terapia Anti Retroviral
TG	Triglicéridos
TRH	Terapia de Reemplazo Hormonal
TVP	Trombosis Venosa Profunda
VFG	Velocidad de Filtración Glomerular

I. OBJETIVO

El presente documento tiene como objetivo orientar a los profesionales de la salud en el manejo integral de las dislipidemias, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a las ECV.

Asimismo, esta Orientación Técnica (OT) busca complementar las recomendaciones entregadas en otros documentos del Ministerio de Salud (MINSAL), como el Consenso del año 2014, sobre el Enfoque de Riesgo para la Prevención de ECV (1), y la OT del Programa de Salud Cardiovascular (PSCV) (2).

II. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN

El documento es una actualización de la norma técnica de dislipidemias publicada el año 2000. Para su desarrollo se llevó a cabo una amplia revisión de la literatura y de las diferentes guías de práctica clínica (GPC) internacionales más recientes. Por otra parte, durante el año 2017, se hicieron reuniones con un grupo de expertos en el tema, donde se discutió la evidencia y se consensuó el manejo de las dislipidemias, con el fin de adaptarlas a la realidad nacional y, en particular, al sistema de salud público de Chile.

III. ALCANCE

El documento está dirigido a los profesionales de la salud involucrados en la prevención, diagnóstico y tratamiento de ECV, particularmente, a médicos -generales y especialistas- y profesionales, como nutricionistas y enfermeras, que tienen un rol fundamental en la prevención, detección y tratamiento de las ECV.

Se abordan herramientas de tamizaje, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y derivación principalmente de personas adultas.

Constituye una referencia para la atención de los pacientes con dislipidemias y no reemplaza al criterio médico.

IV. INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica y el ataque cerebrovascular (ACV) fueron las principales causas de muerte en el mundo el año 2015, ocasionando 15 millones de defunciones (3). La aterosclerosis es el sustrato patológico que explica las enfermedades cardiovasculares (ECV). Su origen es multifactorial, siendo la hipercolesterolemia el principal factor de riesgo para su desarrollo. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa entre los niveles de colesterol plasmático y el riesgo de cardiopatía coronaria (4).

En la hipercolesterolemia familiar (HF), condición hereditaria en la que el colesterol de LDL (C-LDL) está elevado desde el nacimiento y puede alcanzar niveles sumamente elevados, las personas afectadas suelen desarrollar aterosclerosis prematuramente y ECV a temprana edad (5), aún cuando no presenten ningún otro factor de riesgo cardiovascular (FRCV) (6).

Grandes estudios clínicos aleatorizados (ECA), han demostrado que la reducción del colesterol disminuye el riesgo de enfermedad coronaria y ACV (7–26).

Por otra parte, a pesar de que extensos estudios epidemiológicos han asociado la hipertrigliceridemia (hiperTG) y el colesterol de HDL (C-HDL) bajo¹ con un mayor riesgo cardiovascular (RCV) (27, 28), no se ha establecido una relación etiológica directa con la aterosclerosis. Tampoco existen estudios clínicos prospectivos de intervención farmacológica que demuestren, de forma categórica, que la normalización de los niveles de triglicéridos (TG) y C-HDL disminuya el RCV (29).

Epidemiología

En Chile, de acuerdo a última Encuesta Nacional de Salud (2017), existe una alta prevalencia de hipercolesterolemia en la población adulta (30). En la **Tabla 1** se muestran la prevalencia a nivel nacional de las dislipidemias. A pesar de lo anterior, únicamente el 30% de las personas conoce su condición (31). El logro de las meta de C-LDL determinada por el RCV sigue siendo baja, así, por ejemplo, solo el 18% de los pacientes con enfermedad coronaria logra la meta de C-LDL < 70 mg/dL, a pesar de que el 78% está en tratamiento con estatinas (32).

Tabla 1. Prevalencia de las dislipidemias, ENS 2016–2017 (30).

	Prevalencia Nacional
Colesterol total ≥ 200 mg/dL	27.8%
Colesterol total ≥ 240 mg/dL	6.6%
C-LDL ≥ 100 mg/dL	52.3%
C-HDL bajo	45.8%
Triglicéridos ≥ 150mg/dL	35.8%

Por su lado, la prevalencia de colesterol de HDL (C-HDL) bajo es de 45.8%, y la de hipertrigliceridemia (hiperTG) ≥ 150 mg/dL de 35.8%, siendo el 1.42% y 0.18% > 500 mg/dL y > 1000 mg/dL, respectivamente (31).

Finalmente, al evaluar el riesgo cardiovascular (RCV) en la población chilena, destaca de forma preocupante que el 25% de la población de 15 años y más tiene un RCV alto, cifra que alcanza el 51.2% en las personas con menos de 8 años de estudios y el 65.5% de las personas de 65 años y más (31).

¹ C-HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.

V. DEFINICIONES CONCEPTUALES

Dislipidemias

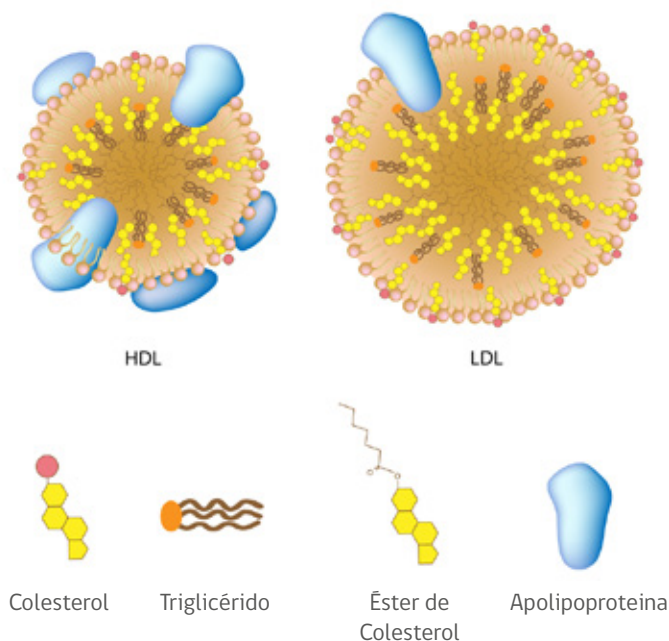
Las dislipidemias son un conjunto de patologías caracterizadas por la alteración de los niveles sanguíneos de los lípidos, alcanzando valores que significan un riesgo para la salud de los seres humanos (6, 33).

Lipoproteínas

Los lípidos son moléculas insolubles que, para poder ser transportados en la sangre, deben unirse a proteínas. El componente lipídico es una combinación de colesterol (esterificado y no esterificado), triglicéridos (TG), fosfolípidos y vitaminas liposolubles (ADEK); mientras que la porción proteica se conoce como apolipoproteína (apo), (Figura 1). Las apo, además de ser las encargadas de transportar los lípidos en la sangre, tienen un rol fundamental en el metabolismo de las lipoproteínas; modulan diferentes procesos enzimáticos y actúan como ligandos de los receptores que permiten la captación celular de los lípidos.

La composición y proporción de lípidos y proteínas, determina la densidad específica de las lipoproteínas. Las más ricas en lípidos son menos densas, mientras que aquellas con mayor proporción de apolipoproteínas son más densas. Según esto, existen cuatro lipoproteínas básicas: quilomicrones (Qm), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), (Figura 2) (33, 34).

Figura 1. Lipoproteínas

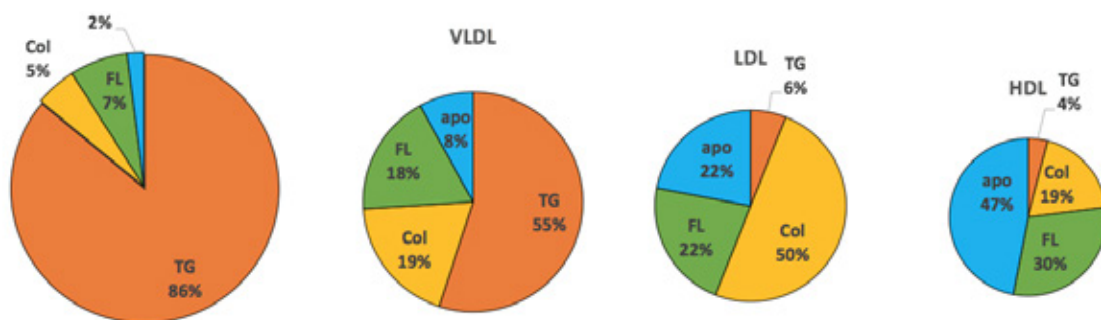


- 1. Quilomicrones:** son partículas de gran tamaño y baja densidad. Transportan los lípidos provenientes de la dieta, desde el intestino hacia la circulación y se componen de TG (85-90%), colesterol (3-7%) y apolipoproteínas (apo A-I, B-48, C-II, C-III y E) (33).
- 2. VLDL:** son partículas que tienen una densidad muy baja, contienen un 50% de TG, 15% de colesterol, 18% de fosfolípidos y apolipoproteínas (apo B-100, E, C-II, C-III). Se sintetizan en los hepatocitos de forma equivalente a la síntesis de Qm en los enterocitos y corresponden a la mayor fuente de TG circulantes en ayuno. Un nivel elevado de C-VLDL, implica que también hay hiperTG. Los remanentes de VLDL son partículas de densidad intermedia (IDL) con menor cantidad de TG, pero sin cambios significativos en su contenido de colesterol. Las IDL tiene una vida media corta, ya que por su alto contenido de apo E son rápidamente metabolizadas en el hígado. Sin embargo, alrededor del 25% del total de partículas IDL, continúa remodelándose en la circulación, transformándose, finalmente, en LDL (33).
- 3. LDL:** son partículas de baja densidad y de menor tamaño. Se generan como consecuencia de la remodelación de las partículas VLDL. Su componente lipídico fundamental es el colesterol (40-50%), mientras que su apolipoproteína principal es apo B-100. Los receptores de LDL (LDLR) en los hepatocitos, son los encargados de remover las partículas LDL del plasma. Generan una internalización y degradación lisosomal de las partículas LDL, liberando colesterol libre, que va a inhibir la expresión de los LDLR en la superficie celular, regulando el contenido intrahepático de colesterol. Existen varias subclases de LDL, según su densidad y diámetro, siendo las partículas más densas y pequeñas, las más aterogénicas (33).

La Lipoproteína (a), es una partícula de LDL unida covalentemente a una molécula de apo (a). Las concentraciones elevadas de Lipoproteína (a), se asocian a un mayor riesgo de ECV ateroescleróticas, como enfermedad coronaria y ACV (6).

- 4. HDL:** son las partículas más pequeñas y de mayor densidad. Tienen un elevado contenido apolipoproteico (50%), con predominio de apo A-I, asociado a colesterol (16-24%), fosfolípidos y otras proteínas. Se producen a nivel hepático e intestinal, luego viajan por el torrente sanguíneo a los tejidos periféricos para remover colesterol libre y fosfolípidos. Los niveles bajos de HDL se han asociado, de forma independiente, a un mayor RCV; sin embargo, su rol protector tendría mayor relación con sus propiedades funcionales, que con su capacidad de transportar de forma reversa colesterol (33).

Figura 2. Composición de las Lipoproteínas



Diámetro (nm)	80-500	25-80	18-25	< 20
Apolipoproteínas	A-I, B-48, C-II, C-III, E	B-100, CII, C-III, E	B-100, C-III, E	A-I, A-III, A-IV, C-III, D

VI. TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO

Tamizaje

La hipercolesterolemia puede ser detectada de forma eficaz en una fase asintomática de las ECV ateroscleróticas. La pesquisa precoz y tratamiento tienen un impacto positivo en la morbimortalidad CV. No obstante, no existe consenso entre las diferentes sociedades internacionales sobre la mejor estrategia de tamizaje (21, 35–38). En Chile, por consenso de la mesa de expertos, se recomienda diferenciar el tamizaje según la edad:

1. Personas de 20 años y más

Tamizaje universal de dislipidemias en todos los adultos sanos, a partir de los 20 años a través de la medición de Colesterol total (CT) y C-HDL, en una muestra de sangre venosa que no requiere ayuno (35, 36, 39, 40). Estos exámenes permiten estimar el RCV y calcular el C-no HDL, que incluye el colesterol de todas las partículas aterogénicas presentes en el plasma (LDL, Lp(a), remanentes de VLDL y de Qm) (Figura 3) (36). La elección del CT y C-HDL como método de tamizaje se fundamenta en las ventajas asociadas al costo y comodidad en la toma de la muestra.

Las personas con un C-no HDL \geq 160 mg/dL, deben ser evaluadas con un perfil lipídico en ayunas² (35, 36, 40, 41), mientras que, en aquellos con un C-no HDL $<$ 160 mg/dL, sin otros FRCV, se recomienda que sean controlados nuevamente en 5 años con un CT y C-HDL (Algoritmo 1) (2, 42).

Respecto a lo anterior, hay que tener presente que existe un grupo de pacientes con un C-no HDL $<$ 160 mg/dL que tendrán niveles de TG elevados. Sin embargo, su detección no es un objetivo principal del tamizaje debido a que, en el contexto de la prevención CV, la hiperTG no tiene un rol claramente demostrado. Se debe considerar que pueden existir pacientes con hiperTG severa y con riesgo de pancreatitis aguda que podrían no ser detectados. Por lo tanto, si existe el antecedente de pancreatitis aguda o hiperTG debe realizarse un perfil lipídico en ayunas.

Es necesario que los pacientes con otros FRCV, se realicen anualmente un perfil lipídico en ayunas para confirmar que los niveles de C-LDL y C-no HDL están en el rango terapéutico establecido según el RCV.

2. Personas menores de 20 años

En personas menores de 20 años, la evidencia es insuficiente para recomendar un tamizaje universal (43). No existe evidencia que demuestre que la pesquisa de dislipidemias en la infancia reduzca las ECV en la vida adulta; por otro lado, se expone a un gran número de individuos a riesgos asociados a la toma de exámenes de sangre y, eventualmente, a tratamientos farmacológicos, que tienen un beneficio cuestionable (44, 45).

A raíz de lo anterior, se sugiere un tamizaje selectivo en quienes tengan antecedentes de:

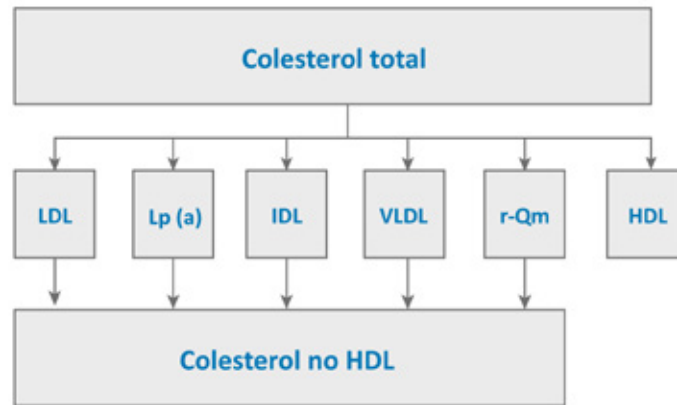
- Familiares de primer grado con dislipidemia primaria (hermanos y padres).
- Familiares (hermanos, padres y abuelos) con ECV prematura:
 - Enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica en hombres $<$ de 55 años o mujeres $<$ de 60 años.

² El perfil lipídico en ayunas de 9 a 12 horas, incluye CT, C-HDL y TG. Estos permiten calcular el C-LDL con la fórmula de Friedewald (C-LDL = CT - [C-HDL + TG/5]), validada con TG hasta 400 mg/dL.

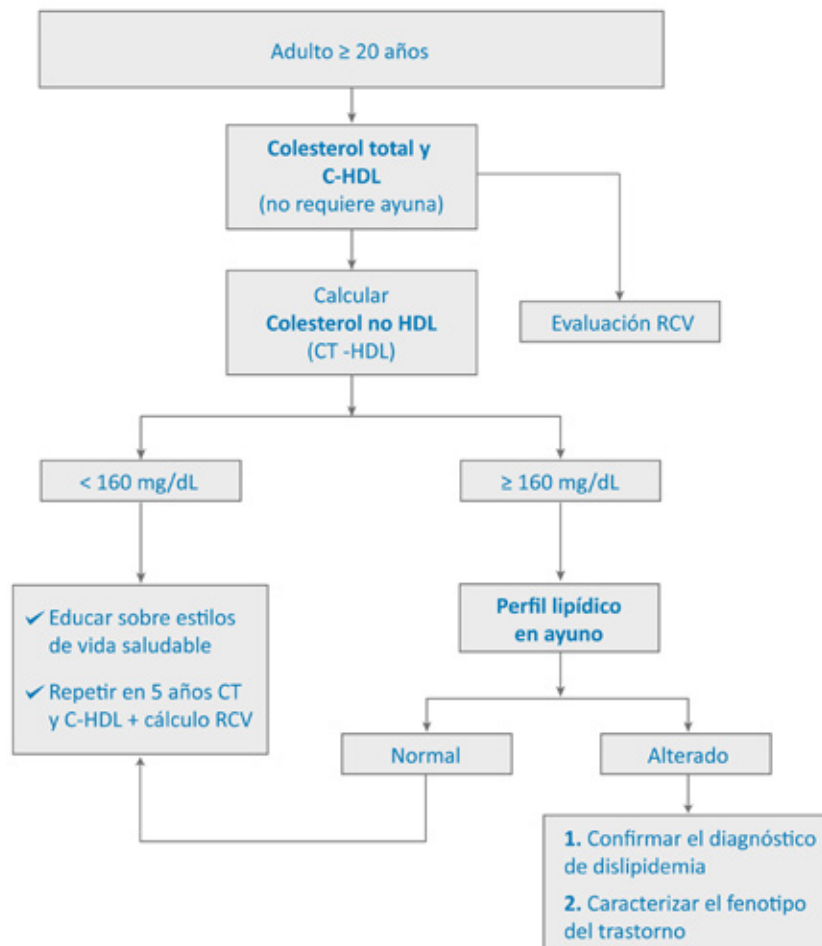
En estos casos, se recomienda iniciar la pesquisa entre los 2 y 8 años de edad, con el objetivo de detectar casos de dislipidemias de origen genético. Si los niveles de lípidos están dentro de rangos óptimos (Anexo 1), se debe repetir un perfil lipídico cada 3 años (46).

Si se detecta un caso de dislipidemia primaria, se debe estudiar a los familiares de primer, segundo y tercer grado; esto se denomina **tamizaje en cascada**. Para poder llevarlo a cabo, se requiere una coordinación y comunicación efectiva entre el primer y segundo nivel de atención.

Figura 3. Colesterol no HDL



Algoritmo 1. Tamizaje dislipidemia en población adulta sana



Diagnóstico

Si el tamizaje resulta positivo se debe realizar un perfil lipídico en ayunas para confirmar el diagnóstico de dislipidemia y caracterizar el fenotipo del trastorno, además de buscar factores involucrados en la etiopatogenia de la dislipidemia y otros FRCV asociados (2, 33).

1. Clasificación

a. Fenotípica

- Hipercolesterolemia: aumento exclusivo de los niveles de C-LDL, según la meta definida por el RCV individual.
- Hipertrigliceridemia: elevación de los TG \geq 150 mg/dL, sin alteraciones de los niveles de C-LDL.
- Hiperlipidemia mixta: aumento concomitante de los niveles de C-LDL y TG.
- C-HDL bajo aislado: valor de C-HDL menor a 40 mg/dL en hombres y menor a 50 mg/dL en mujeres, en presencia de niveles adecuados de C-LDL y de TG (33).

b. Etiopatogénica

- Causa primaria o genética: son enfermedades derivadas de mutaciones puntuales o polimorfismos en los genes, involucrados en el metabolismo de las lipoproteínas.
- Causa secundaria: se refiere a diversas enfermedades, factores ambientales y fármacos, que pueden generar trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas (Tablas 2, 3 y 4).
- Mixtas: corresponde a la etiopatogenia de la mayoría de las dislipidemias, de origen multifactorial, donde se combinan alteraciones poligénicas predisponentes y causas secundarias, especialmente las relacionadas con factores ambientales.

Tabla 2. Causas secundarias de dislipidemias

Causas secundarias de DLP		↑ C-LDL	↑ TG
Dieta	Grasas saturadas	✓	
	Grasas trans	✓	
	Alta carga glicémica		✓
	Exceso de alcohol		✓
	Subir de peso	✓	✓
Enfermedades	Anorexia nervosa	✓	
	Enfermedad renal crónica	✓	✓
	Síndrome nefrótico	✓	✓
	Hipotiroidismo	✓	✓
	Síndrome colestásico	✓	
	Diabetes mellitus		✓
	Síndrome metabólico		✓
	Infección por VIH	✓	✓
	Enfermedad autoinmunes	✓	✓
	Síndrome de ovario poliquístico	✓	✓
Condición	Embarazo	✓	✓
	Menopausia	✓	✓

Tabla 3. Fármacos que aumentan C-LDL y/o TG

Fármacos	↑ C-LDL	↑ TG
Progestágenos (algunos)	✓	
Estrógenos orales		✓
Esteroides anabólicos	✓	
Tamoxifeno, Raloxifeno		✓
Danazol	✓	
Retinoides, Isotretinoína	✓	✓
Amiodarona	✓	
Betabloqueadores (no selectivos)		✓
Tiazidas	✓	✓
Glucocorticoides	✓	✓
Tiazolidinedionas	✓	✓

Antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina)		✓
Ciclofosfamida		✓
Ciclosporina	✓	✓
Sirolimus		✓
Interferon		✓
L-asparaginasa		✓
Acido fibrico	✓	
AG omega 3 de cadena larga (DHA)	✓	
Resinas de intercambio		✓

Tabla 4. Efecto de tóxicos y fármacos sobre el C-HDL

Efecto de tóxicos y fármacos sobre el C-HDL	
Alcohol	↑
Tabaco	↓
Estrógenos	↑
Testosterona	↓
Progesteronas	↓
Corticoides	↑
Tacrolimus	↑
Tiazidas	↓
Betabloqueadores	↓
Ácido Valproico	↓
Isotretinoína	↓

2. Clínica de las dislipidemias

a. Anamnesis

La consulta se origina generalmente por un perfil lipídico alterado en un sujeto aparentemente sano, o como parte de una evaluación en pacientes con patologías crónicas o con ECV.

Buscar dirigidamente enfermedades involucradas en la etiopatogenia de las dislipidemias, como obesidad, DM y síndrome metabólico (SMet), que se asocian a hiperTG y C-HDL bajo; así como el hipotiroidismo, síndrome nefrótico y colestasia que, por su parte, se asocian a hipercolesterolemia.

Investigar el antecedente personal de ECV ateroscleróticas, como un elemento definitorio de alto RCV. En los pacientes con hiperTG, el antecedente de pancreatitis aguda es muy relevante.

En antecedentes familiares, es necesario consignar la presencia de dislipidemias en la familia, particularmente cuando es severa, así como cuando han existido eventos CV prematuros en familiares de primer grado, es decir, mujeres < de 65 y hombres < de 55 años.

Indagar en los fármacos de uso habitual, con el fin de identificar los medicamentos que pueden favorecer una dislipidemia (47), así como los que podrían hacer interacciones con los hipolipemiantes. El Anexo 2 presenta una lista detallada de los fármacos metabolizados por el citocromo P450, particularmente, por la isoenzima 3A4 (CYP3A4).

Respecto a los hábitos y el estilo de vida, siempre se debe evaluar la dieta. El consumo excesivo de grasas saturadas, AG trans y colesterol, elevan los niveles de C-LDL; mientras que el exceso de azúcares refinados y alcohol, aumentan los niveles de TG. También hay que preguntar, sistemáticamente, sobre el consumo de tabaco y actividad física (33).

b. Examen físico

En el examen físico general hay que registrar peso, talla e IMC, circunferencia de cintura y presión arterial (PA). Se deben buscar signos clínicos de compromiso vascular, tales como soplos carotídeos y femorales, soplo y masa abdominal pulsátil, así como la disminución o ausencia de pulsos periféricos (33). Hay que buscar signos de insulinoresistencia en la piel, como acantosis *nigricans* y acrocordones.

Es muy importante detectar la presencia de depósitos anormales de lípidos en el organismo, ya que sugieren un origen genético y la existencia de una dislipidemia severa (Tabla 5 y Figura 4).

Tabla 5. Signos clínicos dislipidemias (33, 48)

Signo clínico		Características	Asociación
Xantelasmas		Depósito de lípidos en los párpados	No son específicos de DLP familiares
Arco corneal		Depósito de lípidos en la periferia de la córnea*	HF
Xantomas	Tendinosos	Nódulos no dolorosos en tendones de Aquiles y extensores de los dedos de las manos	Muy sugerentes de HF
	Tuberosos	Placas solevantadas amarillo-rosáceas en codos y rodillas	HF y otras DLP genéticas
	Palmares	Coloración amarillenta de las líneas de la palma de las manos	Disbetalipoproteinemia
	Eruptivos	Pápulas amarillentas en brazos, muslos y glúteos	HiperTG severa
Lipemia retinalis		Arteriolas de la retina pálidas a la oftalmoscopia directa	HiperTG severas con hiperquilomicronemia

* Tiene valor en personas menores de 45 años. No confundir con arco senil.

Figura 4. Imágenes signos clínicos dislipidemias



1. Xantelasma; 2. Arco corneal; 3. Xantomas eruptivos; 4) Xantomas tendinosos; 5) Xantomas tuberosos; 6) Xantomas palmares.

c. Laboratorio

Los exámenes de laboratorio ayudan a descartar patologías asociadas a dislipidemias secundarias. Esto debe ser guiado según el criterio médico y la sospecha clínica de las enfermedades mencionadas, como causa secundaria de dislipidemias. Se sugiere realizar a todos los pacientes con dislipidemias, una glicemia en ayuno, transaminasas y creatinina plasmática. En caso de tener alguna sospecha clínica específica, hay que complementar el estudio con un examen de orina completa, albúmina plasmática, bilirrubina total, fosfatasas alcalinas y TSH, según corresponda (Tabla 6) (33).

En pacientes con hiperTG severa (≥ 500 mg/dL), que tienen riesgo aumentado de pancreatitis aguda, es recomendable realizar un estudio ecotomográfico de la vesícula y vía biliar, en busca de colelitiasis asintomática para su resolución quirúrgica (33).

Tabla 6. Exámenes de laboratorio en dislipidemias

Examen	Objetivo
Glicemia ayuna	Evaluar la presencia de algún trastorno del metabolismo de los CHO
Creatinina plasmática	Evaluar la función renal, estimando la VFG
Fosfatasas alcalinas	Confirmar la sospecha clínica de un síndrome colestásico
Bilirrubina total	
Transaminasas	Necesarias para iniciar fármacos hipolipemiantes
Albúmina plasmática	Hipoalbuminemia y proteinuria sugiere un síndrome nefrótico
Examen de orina	
TSH	Descartar hipotiroidismo

3. Determinación del RCV

La evaluación clínica de las personas con dislipidemias debe estar siempre acompañada de la determinación del RCV individual, según las recomendaciones del Enfoque de Riesgo para la Prevención de ECV (49). Se consideran como pacientes con RCV alto a todas las personas con 1 o más de los siguientes:

- Antecedente de ECV aterosclerótica documentada
- DM
- ERC etapa 3b-5 y/o albuminuria moderada/severa
- HTA refractaria
- C-LDL >190 mg/dL.

Quienes no tengan criterios de alto riesgo deben ser evaluados de acuerdo a las Tablas de *Framingham*, adaptadas a la población chilena, para estimar el riesgo coronario a 10 años (49); considerando que en caso de SMet o antecedente ECV prematura en familiares de primer grado se sube una categoría de riesgo.

En el Anexo 3 se resume el diagnóstico de las dislipidemias.

VII. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

C-LDL

El objetivo fundamental del tratamiento es mejorar los niveles de C-LDL (6, 35-37, 40, 50-52) y, en consecuencia, la meta terapéutica se define según el RCV de cada individuo.

C-no HDL

El C-no HDL (CT - C-HDL) representa, de forma más precisa, el colesterol transportado en todas las lipoproteínas aterogénicas y ha demostrado ser un excelente predictor de ECV (53-58). Es especialmente útil cuando hay hiperTG y el cálculo del C-LDL mediante la fórmula de Friedewald pierde precisión (6).

Debido a motivos históricos y conceptuales, el C-LDL sigue siendo el objetivo principal de las intervenciones clínicas para reducir el riesgo de ECV (6). No obstante, se recomienda considerar al C-no HDL como el principal objetivo terapéutico en pacientes con hiperTG o dislipidemia mixta. La meta de C-no HDL es 30 mg/dL más alta, que la de C-LDL para cada categoría de riesgo (6, 35, 37, 49).

En la Tabla 7 se muestran los objetivos de C-LDL y C-no HDL recomendados en Chile (37).

Tabla 7. Objetivos terapéuticos según RCV

	RCV		
	Alto	Moderado	Bajo
C-LDL (mg/dL)	< 70	< 100	< 130
C-no HDL (mg/dL)	< 100	< 130	< 160

La apo B, es la apolipoproteína más abundante en las partículas de LDL y VLDL, por lo que podría reflejar de mejor manera el colesterol aterogénico y, en efecto, ser un buen objetivo para guiar el tratamiento (59-63). Sin embargo, no se considera en este documento por su alto costo, falta de estandarización de la técnica y baja disponibilidad nacional.

C-HDL

Respecto al C-HDL, los estudios epidemiológicos muestran que sus niveles tienen una asociación inversa al riesgo de ECV (64-67). Sin embargo, estudios genéticos indican que los niveles bajos de C-HDL no son una causa directa de ECV. Más aún, los estudios que han evaluado fármacos para aumentar los niveles de C-HDL, han fracasado en demostrar resultados positivos en el RCV (29, 68-73). Por todo lo anterior, no se considera al C-HDL como un objetivo primario del tratamiento farmacológico. Su manejo se basa fundamentalmente en los cambios del estilo de vida, que puede lograr una variación de hasta un 10%. Los niveles óptimos de C-HDL son ≥ 50 mg/dL en mujeres y ≥ 40 mg/dL en hombres.

HiperTG

La hiperTG ha sido ampliamente asociada como un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y enfermedad coronaria. Se ha visto que existe una asociación más estrecha entre el RCV y la hiperTG no de ayunas, que de ayunas (74). No obstante, no se ha establecido una relación etiológica directa entre la hiperTG y la aterosclerosis, como se ha hecho con el C-LDL y otros tipos de partículas de colesterol aterogénico (28, 66, 75–80). No hay evidencia clara sobre la eficacia del tratamiento farmacológico de la hiperTG en relación a la reducción de la mortalidad CV o total (81). En consecuencia, los niveles de TG no son un objetivo del tratamiento farmacológico. Para efectos de la predicción de riesgo se debe considerar, preferentemente, los niveles de C-no HDL (6). Los niveles óptimos de TG en ayunas para todas las personas adultas son < 150 mg/dL, y para conseguir este objetivo se deben intervenir factores ambientales que contribuyan en la hiperTG e indicar los cambios del estilo de vida como estrategia terapéutica principal (82).

Una excepción a lo anterior es la presencia de hiperTG severa, definida como niveles de TG ≥ 500 mg/dL. En este contexto, el objetivo terapéutico principal es prevenir la pancreatitis aguda, reduciendo los niveles de TG lo más pronto posible.

Prevención primaria

El uso de estatinas para bajar los niveles de C-LDL es beneficioso para reducir la morbimortalidad CV. El beneficio se relaciona al nivel de RCV de la persona, a mayor riesgo, mayor es el beneficio (6, 10, 12, 15, 18, 20).

Para las personas con RCV bajo y moderado, el beneficio del tratamiento con estatinas también ha sido demostrado, sin embargo, el número de pacientes que hay que tratar para prevenir un evento es mayor que en prevención secundaria. Por tanto, en prevención primaria, es de vital relevancia tratar los FRCV no lipídicos asociados. La importancia que tiene la terapia no farmacológica es imprescindible, porque tiene un impacto en la salud CV y en todos los FRCV (6).

Si los objetivos terapéuticos de C-LDL, no se obtienen tras un tiempo prudente de seguimiento bajo tratamiento no farmacológico, se debe recomendar usar estatinas con el fin de alcanzar la meta de colesterol definida según el RCV de cada individuo (Algoritmo 2).

Prevención secundaria

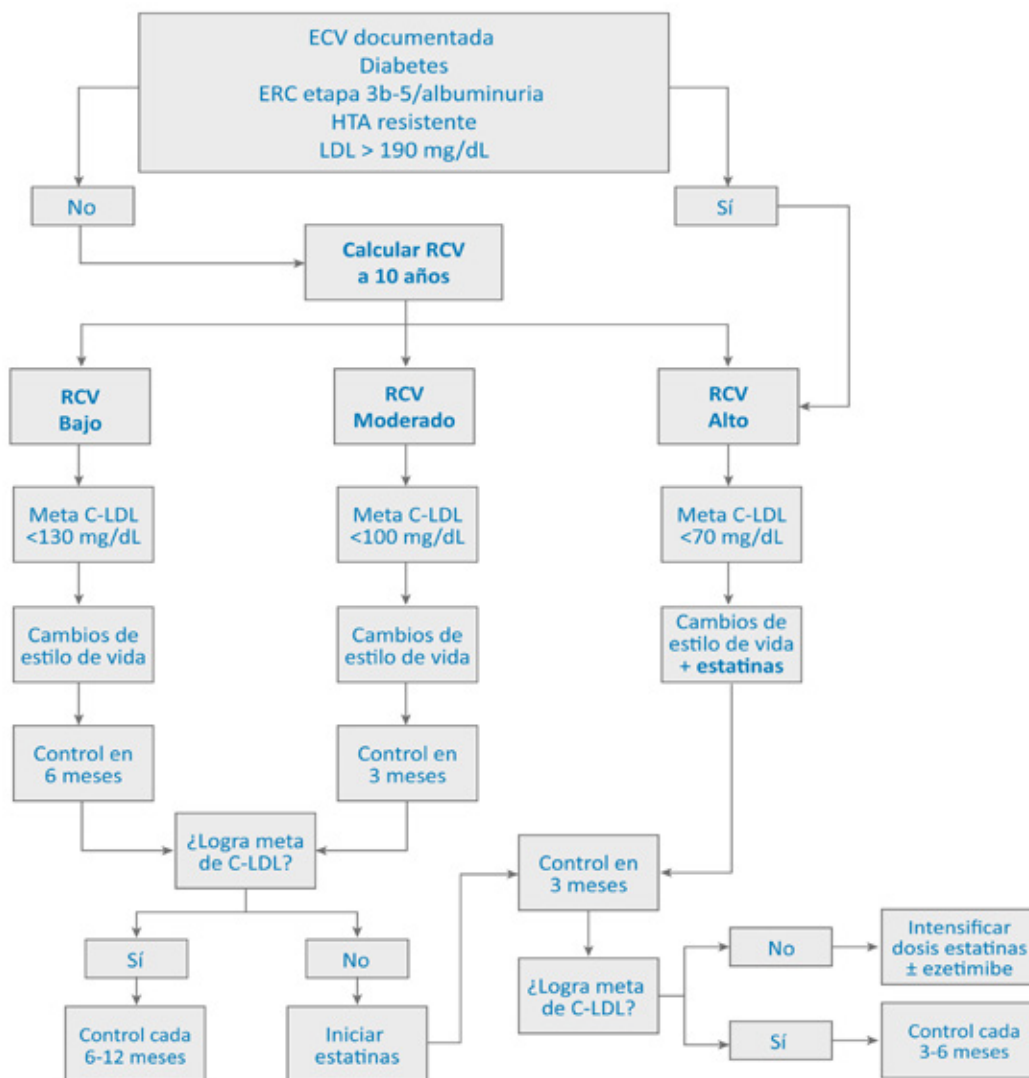
La evidencia derivada de estudios de prevención secundaria es contundente en demostrar que, en pacientes que tienen una ECV aterosclerótica documentada, el tratamiento con estatinas, reduce el riesgo de sufrir un nuevo evento CV (6, 7, 9, 11, 13–15, 22, 37, 38, 50, 51, 83). En base a estos resultados, Sociedades como el AHA/ACC han propuesto iniciar estatinas en dosis máxima sin considerar los niveles de C-LDL basales, ni tampoco los objetivos terapéuticos (38). Sin embargo, el mayor beneficio se obtiene mediante la reducción de C-LDL, o del C-no HDL (6). No se aconseja eliminar los controles de C-LDL después de iniciada la terapia por la gran variabilidad individual frente a las intervenciones farmacológicas (6, 35, 37), además de influir en la adherencia del paciente a su terapia.

Se recomienda implementar una estrategia agresiva en este grupo de pacientes. Los estudios son contundentes en concluir que niveles muy bajos de C-LDL no se asocian a un aumento de eventos adversos (6, 15, 23-25). En general, las estatinas son fármacos seguros; en efecto, es más riesgoso indicar un tratamiento insuficiente, que uno excesivo (84).

En prevención secundaria, por ahora, el nivel óptimo de C-LDL es < 70 mg/dL y < 100 mg/dL de C-no HDL. Es importante señalar que algunos pacientes pueden tener niveles de C-LDL bajos, pero tienen indicación de iniciar estatinas precozmente y en dosis intensiva.

Cuando se logra la meta terapéutica bajo tratamiento con estatinas, se debe mantener de forma indefinida y en la dosis en que se ha conseguido el objetivo de C-LDL, siempre y cuando el fármaco sea bien tolerado y no genere efectos adversos relevantes. En prevención secundaria es especialmente importante no suspender el tratamiento con estatinas, a menos que exista una justificación fundada para hacerlo.

Algoritmo 2. Manejo dislipidemias guiado por el RCV



VIII. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO PARA LA HIPERCOLESTEROLEMIA

Las intervenciones en el estilo de vida siguen siendo la piedra angular en la prevención de enfermedades crónicas, incluidas las ECV. Respecto a las dislipidemias, los cambios en el estilo de vida tienen como objetivo mejorar el colesterol aterogénico, es decir el C-LDL y/o C-no HDL.

Grandes estudios epidemiológicos han mostrado que controlar el peso corporal, alimentarse saludablemente, realizar actividad física de forma regular, no fumar o suspender el tabaquismo, no consumir alcohol o hacerlo de forma moderada y dormir las horas suficientes, tienen un efecto beneficioso en la prevención primaria y secundaria de ECV (85-88).

En los pacientes con RCV bajo y moderado, se debe buscar conseguir la meta de C-LDL con los cambios en el estilo de vida en un plazo de 3 a 6 meses, antes de iniciar el tratamiento farmacológico (35). En los pacientes con antecedentes de ECV o RCV alto, iniciar el tratamiento farmacológico de forma concomitante a los cambios del estilo de vida.

1. Tratamiento dietoterapéutico

La alimentación es un determinante fundamental de la salud de las personas y una dieta saludable ha mostrado prevenir enfermedades crónicas, incluyendo ECV ateroscleróticas. Asimismo, constituye una herramienta terapéutica para tratar a las personas que han tenido un evento CV. Los factores dietéticos pueden modular la aterogénesis, directamente o actuando sobre los FRCV, como los lípidos plasmáticos, la PA y la glicemia (37).

Tradicionalmente, la terapia nutricional para reducir el RCV se enfocaba en la estrategia de restringir ciertos macronutrientes de la dieta, como las grasas saturadas y el colesterol dietario. Sin embargo, este enfrentamiento basado en nutrientes suele perder importantes interacciones beneficiosas entre los alimentos (36). Por esta consideración, actualmente, se recomienda un enfrentamiento a través de dietas basadas en patrones dietarios cardioprotectores (35-38).

a. Patrones dietarios

Los patrones dietarios representan a la dieta en su totalidad, entendiendo que la alimentación es un proceso complejo donde interactúan diferentes proporciones y combinaciones de alimentos y nutrientes.

Distintos patrones dietarios, así como algunos nutrientes específicos, han mostrado ser capaces de modificar los niveles de lípidos en la sangre y disminuir el RCV (89). Estas dietas comparten algunos atributos fundamentales, como un alto consumo de frutas, verduras y granos enteros, así como, la ingesta frecuente de leguminosas, nueces, aceites vegetales (no tropicales), pescado y lácteos descremados. Además, recomiendan limitar el consumo de azúcares refinadas, carnes y sal.

La nutrición óptima puede lograrse con muchos patrones dietarios diferentes (90). Para los efectos del manejo de las dislipidemias y la prevención CV, cualquier patrón que reduzca el colesterol aterogénico (C-LDL y C-no HDL) es apropiado, mientras la persona logre una buena adherencia en el tiempo. Por lo tanto, una aproximación terapéutica con una sola prescripción dietética no es lo más adecuado, porque los diferentes componentes de cualquier patrón dietario tienen un efecto aditivo, tanto en el control de la dislipidemia, como en la reducción del RCV (91).

La evaluación y seguimiento por nutricionista, con el fin de individualizar un patrón dietario cardioprotector y promover la adherencia a largo plazo, ha mostrado ser beneficiosa (2, 36, 91). Es necesario que los profesionales de la salud tengan en consideración aspectos sociales, económicos y culturales, las preferencias y la etapa del cambio en que se encuentren las personas (Anexo 5).

A continuación, se describen los patrones dietarios cardioprotectores más estudiados:

- i. **Patrón dietario mediterráneo:** se caracteriza por un alto consumo de frutas, verduras, frutos secos, y cereales integrales y baja ingesta de carnes rojas, carbohidratos refinados y grasas saturadas. Tiene como atributo distintivo el elevado consumo de aceite de oliva extra virgen (91). Revisiones sistemáticas de estudios epidemiológicos muestran que este patrón se asocia a una reducción del riesgo de mortalidad total y CV, así como eventos CV mayores, riesgo de enfermedades neoplásicas y de muerte súbita (86, 92). Se ha visto que tiene una asociación inversa con el SMet y obesidad (93, 94); se relaciona a una menor circunferencia de cintura, niveles de C-HDL más altos y de TG más bajos, así como también, a una disminución de la PA y glicemia de ayuno (94).

Este patrón dietario cuenta con una de las mayores evidencias científicas acumulada. El estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), un Estudio Clínico Aleatorizado (ECA), evaluó la eficacia de recomendar seguir una Dieta Mediterránea como prevención primaria de ECV. El estudio incluyó a 7.447 participantes, entre 50 y 80 años, con RCV alto (diabéticos o con 3 FRCV). Los resultados obtenidos en el ensayo fueron de tal magnitud, que se suspendió por razones éticas a los 4.8 años de seguimiento. Se observó que se **redujo un 30% los eventos CV mayores** (IAM, ACV y muerte CV) en el grupo aleatorizado al patrón mediterráneo (95). Además de reducir la incidencia de DM (96) y cáncer de mama (97), entre otros. Más allá del patrón dietario, un estilo de vida saludable de tipo mediterráneo promueve el bienestar físico, mental y social de las personas (98).

- ii. **Patrón dietario DASH** (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*): en pacientes con HTA, este patrón de alimentación demostró reducir un 20% eventos CV y un 13% el RCV a 10 años. Desde la perspectiva de los lípidos, la dieta DASH reduce un 3% el C-LDL. Recomienda el consumo de frutas y verduras, lácteos descremados, granos enteros, carnes blancas, mariscos y nueces; así como, reducir la ingesta de sodio, carnes rojas y procesadas, azúcares refinadas, especialmente bebidas de fantasía y jugos (99, 100).
- iii. **Patrón dietario vegano/vegetariano**³: existen varios patrones de dieta basado en vegetales (91). Estas dietas bien planificadas suelen ser altamente efectivas, reduciendo el riesgo un 34% de enfermedad coronaria al compararla con la dieta de consumidores de carne habitual (101). El patrón dietario *Portfolio* es una dieta vegana muy baja en grasas, que crea un 'Portfolio' con alimentos que disminuyen el colesterol, tales como: fitoesteroles, fibra soluble, proteína de soya y frutos secos (Anexo 4). Ha demostrado tener la mayor potencia hipolipemiente de todos los patrones, reduciendo los niveles de C-LDL en un 29% en estudios de alimentación controlada, mientras que, en estudios de alimentación libre, se ha observado una reducción de 8 - 14%. Además, este patrón dietario se asocia a una reducción de un 11% del RCV, a 10 años (102-105).

³ Veganos: excluyen todos los alimentos y productos de origen animal; ovo-vegetarianos: incluyen huevos; lacto-vegetarianos: incluyen productos lácteos; crudiveganos: solo incluyen alimentos frescos y comidas crudas.

b. Balance energético y control del peso

El sobrepeso y la obesidad abdominal contribuyen al desarrollo de las dislipidemias, particularmente al aumento de los niveles de TG y disminución de C-HDL. Se ha demostrado que una reducción del 5-10% del peso corporal total, tiene un efecto positivo en el perfil lipídico y en el resto de los FRCV (106). Para conseguir un balance energético negativo se debe lograr un déficit calórico de 300-500 kcal/día y, para mantener la baja de peso, es fundamental hacer ejercicio físico de moderada intensidad regularmente (37). Tanto la reducción de peso como la práctica regular de ejercicio físico son muy eficaces en prevenir la insulinoresistencia (IR), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mejorar su control glicémico y la PA.

c. Distribución de nutrientes

i. Grasas saturadas y ácidos grasos trans

Son el factor dietético que más influye en los niveles de colesterol aterogénico. El C-LDL aumenta 0.8-1.6 mg/dL, por cada 1% que aumenta la energía derivada de grasas saturadas. Los ácidos grasos (AG) insaturados tipo trans se encuentran en pequeñas cantidades en los productos lácteos y carnes rojas. Los AG parcialmente hidrogenados de origen industrial representan la principal fuente de AG trans de la dieta (37). Los AG trans tienen el mismo efecto que las grasas saturadas sobre el colesterol aterogénico, pero se diferencian en que las grasas saturadas aumentan el C-HDL, mientras que los AG trans lo disminuyen (107). Los AG trans deben limitarse a < 1% del total de calorías.

En términos prácticos se deben evitar **alimentos procesados como galletas, pasteles, comida frita, comidas preparadas congeladas, carnes rojas, carnes procesadas**, entre otros, como sugieren las Guías Alimentarias nacionales. En Chile, se deben preferir aquellos alimentos que tienen menos sellos de alerta nutricional.

El aporte calórico derivado de este tipo de grasas debe ser sustituido por otros nutrientes, que no tengan un impacto negativo en el C-LDL; es decir, se reemplazan las grasas saturadas y AG trans por AG insaturados (mono y poliinsaturados), proteínas o carbohidratos (91).

Los aceites vegetales (no tropicales) son la fuente más importante de AG insaturados. Algunos aportan una mayor proporción de AG monoinsaturados, tales como el de canola y oliva; y otros de AG poliinsaturados, como los de maíz y maravilla (108, 109).

Se recomienda que el aporte de grasas represente un 25-35% de las calorías totales. La mayor parte debe proceder de AG mono y poliinsaturados, reduciendo, así, las grasas saturadas a menos del 7% del total de calorías. El aporte de AG poliinsaturados omega-6, debe mantenerse bajo un 10% para evitar el riesgo de peroxidación lipídica de las lipoproteínas plasmáticas y una reducción clínicamente significativa de C-HDL (37); mientras que los AG monoinsaturados deben representar entre un 10-20% de las calorías totales. En la práctica, esto se logra aumentando la ingesta de frutos secos y aceites vegetales saludables (no tropicales).

En el último tiempo, los aceites tropicales, tales como el aceite de coco, palma y maní, se han vuelto muy populares por sus aparentes beneficios para la salud. Sin embargo, existe escasa evidencia científica que respalde la recomendación de usar este tipo de aceites como alimentos saludables (110, 111). Más bien, son aceites altos en grasas saturadas -ácido láurico y mirístico- y, por lo tanto, aumentan el C-LDL. Si se decide usar este tipo de aceites, se debe recomendar hacerlo de forma moderada y en el contexto de un patrón dietario cardioprotector (91).

ii. Colesterol de la dieta

Existe gran controversia sobre las recomendaciones de ingesta diaria de colesterol. El efecto que tiene el colesterol de la dieta sobre el C-LDL muestra una gran variabilidad interindividual. Existen personas hiporrespondedoras y otras hiperrespondedoras al colesterol presente en la dieta, algunos tendrán un mínimo o nulo impacto en los niveles de colesterol aterogénico, mientras que otros lo aumentarán a más del doble. Actualmente, no existe ningún método que permita predecir quienes van a tener estos cambios negativos. Estudios de alimentación controlada indican que el colesterol dietario tiene un efecto modesto sobre el C-LDL y CT.

En general, el disminuir la ingesta de grasas saturadas, resulta una restricción del colesterol de la dieta, dado que muchos alimentos tienen ambas presentes, por ejemplo, productos lácteos enteros y carnes animales. Sin embargo, restringir otros como la yema de huevo, específicamente rica en colesterol, tiene un impacto muy variable en el colesterol aterogénico (112-116). Para la población general, se puede recomendar el consumo de 3-4 huevos a la semana.

Estudios observacionales reportan que el consumo de huevo no se asocia a mayor RCV y mayor mortalidad en la población general (112, 114, 115). Contrario a lo que ocurre en pacientes diabéticos, donde por mecanismos que no se conocen bien, el consumo de huevo se podría asociar a un mayor RCV (117).

Se recomienda, aunque con un bajo nivel de evidencia, una ingesta de colesterol en la dieta < 200-300 mg al día (37, 91).

iii. Carbohidratos

El efecto que tienen los CHO sobre el colesterol aterogénico es neutro, por lo tanto, representan una alternativa para reemplazar las grasas saturadas de la dieta. Sin embargo, el principal inconveniente es el efecto negativo sobre los TG y el C-HDL (37). Para contrarrestar esto, se deben preferir CHO complejos, ricos en fibra y bajo índice glicémico, tales como: leguminosas, fruta fresca, verduras y cereales integrales (avena, cebada). Por el contrario, se deben evitar los alimentos y bebidas altas en azúcares refinados.

Los CHO deben representar un 45-55% de las calorías totales, mientras que los azúcares simples deben ser menos del 10% (incluyendo la cantidad presente en alimentos, como la fruta y los lácteos). En aquellos que tienen SMet, DM o hiperTG, se debe restringir aún más este tipo de CHO (91).

iv. Proteínas

Las proteínas son una alternativa para sustituir las grasas saturadas de la dieta. Pueden reemplazar carbohidratos simples, como azúcares refinados y almidones, con el fin de obtener un balance energético negativo y bajar de peso. Las proteínas son el grupo de macronutrientes que tienen un mayor índice termogénico, generan mayor saciedad y favorecen el mantenimiento de masa corporal libre de grasa (91, 118).

d. Suplementos dietéticos y alimentos funcionales

Los suplementos dietéticos aparecen como herramientas útiles en las dislipidemias, especialmente, en los pacientes con RCV bajo e intermedio que no tengan indicación de terapia farmacológica, así como en aquellos con RCV alto que no logren los objetivos de C-LDL bajo tratamiento con estatinas, o que no las toleren. También deben considerarse como tratamiento coadyuvante en HF (37).

i. Fitoesteroles

Se encuentran particularmente en aceites vegetales y, en menor medida, en frutos secos (nueces), semillas, fruta fresca, verduras, cereales y leguminosas. Una dieta occidental promedio aporta 200-400 mg al día de fitoesteroles, siendo mayor en una dieta mediterránea y casi el doble en una vegana. Tiene un efecto bien demostrado sobre el C-LDL, reduciendo sus niveles. El consumo de 2g al día de estanoles o esteroides, reduce en 5-10% el C-LDL (37, 91).

Los fitoesteroides pueden ser añadidos a ciertos alimentos como yogures, cremas de untar y aceites vegetales. En Chile, es posible encontrar asociado a productos lácteos, así como de forma aislada.

Los fitoesteroides compiten con el colesterol por un espacio en las micelas, que se forman en el lumen intestinal durante el proceso de digestión de las grasas, disminuyendo la absorción intestinal de colesterol a través del transportador NPC1L1. Además, se cree que el aumento de los niveles intracelulares de fitoesteroides en los enterocitos, produce una sobre expresión del transportador (ABCG5 y ABCG8), que expulsa esteroides y colesterol de la célula hacia el lumen intestinal. El efecto final es una reducción del contenido de colesterol a nivel hepático, que resulta en un aumento de la expresión de LDLR. Estos receptores son los encargados de remover el C-LDL del plasma y, así, reducir sus niveles.

Los fitoesteroides se pueden usar una vez al día, preferentemente después de la comida más abundante del día. No se debe usar en asociación con ezetimibe, porque actúan en el mismo nivel. Son seguros, pero han surgido algunos reparos porque podrían reducir la absorción de vitamina E y caroteno, sin embargo, esto se compensa al consumir una mayor cantidad de frutas y verduras (91).

Existe alguna evidencia que muestra una reducción modesta de los niveles TG (6%), con una respuesta más marcada en los pacientes con TG > 150 mg/dL (119).

ii. Fibra soluble

La fibra dietaria son sustancias derivadas de plantas resistentes a la digestión en el intestino delgado. La fibra soluble incluye pectinas, gomas, mucilagos y algunas hemicelulosas, que tienen propiedades de gelatinas en el tubo digestivo. Atrapan colesterol y ácidos biliares en el intestino, resultando en una disminución de la absorción y reabsorción intestinal del colesterol. Se ha demostrado que el consumo de 5 a 10 gramos de fibra soluble al día, reduce el C-LDL en un 4-10%. Fuentes comunes de fibra incluyen avena, cebada, cereales integrales, leguminosas, verduras (brócoli, zanahoria y arvejas) y frutas (pera, manzana, ciruela y cítricos) (37, 91).

iii. Proteína de soya

Muchos estudios han evaluado el efecto de la proteína de soya sobre las lipoproteínas, y, en especial, el C-LDL. Un metanálisis mostró que el consumo de 47g de proteína de soya reduce el CT 9.3%; C-LDL 12.9%; y TG 10.5%, mientras que aumenta el C-HDL 2.4% (120). Revisiones posteriores muestran un efecto menor (91). Posiblemente, la proteína de soya tenga un efecto sobre el colesterol aterogénico a través de mecanismos aún no muy bien dilucidados. Sin embargo, como suele reemplazarse la carne animal por esta proteína vegetal, es posible que el efecto se explique, en gran medida, por la reducción de grasas saturadas y trans presentes en la proteína animal.

iv. Monacolin y levadura roja de arroz

La levadura roja de arroz es un suplemento dietario utilizado en China hace siglos como potenciador del sabor y colorante. Contiene 14 compuestos llamados monacolin, que tienen un efecto en la síntesis hepática de colesterol, inhibiendo la misma enzima sobre la cual actúan las estatinas, la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. La levadura roja de arroz tiene poca evidencia que respalde su uso, además, se comercializa en diferentes concentraciones, reduciendo de forma variable los niveles de C-LDL. No obstante, se puede considerar su uso en personas con hipercolesterolemia, que no sean candidatas al uso de estatinas (37). No debe usarse nunca junto con estatinas, pues aumenta el riesgo de miopatía.

v. Ácidos grasos omega-3

Los AG poliinsaturados omega-3 de cadena larga, cumplen un rol estructural en los fosfolípidos de la membrana celular y son un sustrato para la síntesis de diversos mediadores fisiológicos (121). Algunos como EPA y DHA, se encuentran en fuentes marinas tales como pescados altos en grasa (salmón, jurel, atún) y aceite de pescado; y otros como el ácido alfa linolénico (ALA), un AG esencial, están presentes en fuentes vegetales como aceites (linaza, canola, entre otros) y frutos secos (nuez, maní y almendra). Estudios observacionales en prevención primaria indican que la ingesta de pescado, al menos 2 veces por semana, y suplementos de AG omega-3 de cadena larga (EPA y DHA), en dosis bajas, pueden reducir el riesgo de muerte CV y ACV, aunque no tengan efectos importantes sobre el colesterol aterogénico. Asimismo, en estudios epidemiológicos, el consumo de 1 g al día de ALA ha sido asociado a una reducción del riesgo de muerte CV en un 10% (122, 123). Estos efectos beneficiosos de los AG omega-3 estarían relacionados a propiedades antiarrítmicas, antiplaquetaria y antiinflamatoria, entre otras.

Por el contrario, estudios de prevención secundaria con AG omega-3, son poco consistentes en sus resultados; un meta análisis reciente de 77.000 personas concluye que la ingesta de este AG no se asocia a una disminución de morbi mortalidad por enfermedades cardiovasculares (124), incluso algunos han mostrado efectos negativos. Actualmente, en prevención secundaria no se sabe cómo identificar a los pacientes que se podrían beneficiar de este tratamiento (91, 125-127).

Dosis mayores (2-3 g/d) disminuyen los niveles de TG hasta un 30%, pero también pueden aumentar el C-LDL. El efecto que tiene el ALA sobre las concentraciones de TG es menor (37).

Tabla 8. Resumen tratamiento nutricional para la hipercolesterolemia

Indicar siempre algún patrón dietario de dieta saludable Que incluya fruta fresca, verduras, legumbres, frutos secos, aceites saludables, pescado y lácteos descremados.	
Grasa total	25-35% de las calorías totales
AG saturados	< 7% de las calorías totales
AG poliinsaturados	< 10% de las calorías totales
AG monoinsaturados	10-20% de las calorías totales
Grasas trans	< 1% de las calorías totales
Carbohidratos	45-55% de las calorías totales
Proteínas	15% de las calorías totales
Colesterol	< 200-300 mg/d
Fibra	20-35 g/d (10 a 25 g soluble)
Calorías totales	Necesarias para alcanzar y mantener el peso deseable

2. Actividad física

Estudios epidemiológicos muestran que el sedentarismo está asociada a un mayor riesgo de eventos CV (6), mientras que la actividad física tiene un efecto positivo en la prevención de ECV (128, 129). Existe un efecto beneficioso en los niveles de TG, logrando reducciones de hasta un 10% y también sobre el C-HDL, aumentándolo en alrededor de un 5% (130). La reducción de grasa corporal se traduciría en una reducción del C-LDL (131, 132).

La magnitud con la que impacta en los niveles de lípidos y lipoproteínas depende del tipo, frecuencia, intensidad y duración de la actividad física. Se debe recomendar un plan estructurado e individualizado de actividad física, que contemple el tiempo, frecuencia e intensidad y tenga en consideración la condición física, comorbilidades, posibilidades e intereses de las personas. Es de utilidad entregar alternativas de diferentes actividades y pautas generales de seguridad (133).

El ejercicio de tipo aeróbico es el modo de actividad física más recomendable para el tratamiento de las dislipidemias. También es beneficioso agregar dos días a la semana de actividades de fortalecimiento muscular. Mayor cantidad de actividad se asocia a mayor beneficio (134). En oposición a lo anterior, la actividad física extenuante se ha relacionado con riesgo de IAM (RR 2-6 veces durante la primera hora finalizado el ejercicio). Sin embargo, el riesgo absoluto es bajo, estimado en 6 muertes por cada 100.000 personas al año (135). La prescripción del ejercicio debe considerar una evaluación individual de la capacidad CV y biomecánica de los pacientes.

Se debe recomendar una pauta de actividad física de 40 a 60 minutos de ejercicio aeróbico o de fuerza dinámica, al menos, 4 días a la semana en una intensidad moderada a vigorosa. Para mayor información, se sugiere revisar la guía de recomendaciones de actividad física para personas con comorbilidades 2017 del MINSAL (136).

3. Alcohol

El consumo moderado de alcohol es aceptable. Esto corresponde en hombres < 20 g/día y < 10 g/día para las mujeres, es decir, dos y un trago al día con medidas estándar de acuerdo a los grados alcohólicos, respectivamente (37). En las personas con hiperTG, el alcohol se debe restringir como parte del tratamiento.

4. Tabaco

Posiblemente sea el factor de riesgo conductual más importante para ser intervenido en prevención primaria (36). Existe una relación directa y lineal entre el número de cigarrillos al día y el RCV. El tabaco tiene un impacto directo sobre los lípidos y dejar de fumar tiene un claro efecto beneficioso en el RCV, especialmente, en los niveles de C-HDL (137). Se debe considerar que el 70% de los pacientes fumadores quiere dejar de fumar, pero solo el 3-5% logra dejarlo por su cuenta. Se recomienda un enfrentamiento a través del método ABC, similar al de '5A', pero más simple. Siempre se debe averiguar si fuma, cuánto fuma y si desea dejarlo; luego, entregar un breve consejo sobre los beneficios de dejar el tabaco, para la salud, finanzas, etc. Se debe motivar a las personas, explorar las dudas y resolver las ambivalencias. Por último, cuando el paciente tome la decisión de intentar dejar de fumar, viene la etapa de cesación. Esta debe ser bien planificada, evaluando el uso de fármacos y/o terapia de reemplazo de nicotina cuando esté indicado.

IX. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA HIPERCOLESTEROLEMIA

1. Estatinas

Este grupo de fármacos ha demostrado claro beneficio en la prevención CV, tanto secundaria como primaria.

a. Mecanismo de acción

Las estatinas son inhibidores competitivos de la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cumple un rol clave en la síntesis de colesterol en el hígado (produce mevalonato, un precursor del colesterol). Al bloquear su función, disminuye la cantidad de colesterol intrahepático, lo que lleva a un aumento de la expresión de receptores de LDL (LDLR) en la superficie de los hepatocitos. Desde la sangre, estos receptores captan las LDL y otras lipoproteínas que contienen apoB, disminuyendo, así, los niveles de C-LDL plasmático (33). Además, las estatinas, por un mecanismo poco conocido, disminuyen la síntesis de VLDL, reduciendo los niveles de TG (138).

Por otro lado, las estatinas han mostrado *in vitro* y en modelos experimentales, que tienen efectos extralípidicos, denominados pleotrópicos. Se les han atribuido propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y antioxidantes; también se ha visto que tienen actividad sobre la disfunción endotelial y como estabilizadoras de la placa aterosclerótica. Estos efectos se explicarían por la inhibición de la HMG-CoA reductasa, que compromete la síntesis de otros compuestos como las ubiquinonas e isoprenoides, moduladores de proteínas intracelulares Rho y Ras. Estas últimas, actúan en mecanismos de inflamación y disfunción endotelial (33). La relevancia clínica de estos efectos aún no está bien establecida.

b. Eficacia

Numerosos estudios clínicos de gran tamaño han demostrado que las estatinas reducen la mortalidad y la morbilidad CV, tanto en prevención primaria como secundaria, en ambos sexos y en todos los grupos de edad (37). En promedio, las estatinas reducen el C-LDL entre un 30-55%. El efecto que tienen sobre los niveles TG y C-HDL es limitado a dosis bajas, pero en dosis mayores, alcanza reducciones de 10-30% de los TG y un aumento de 5-10% del C-HDL (33).

Existe una relación lineal entre la reducción del C-LDL y los eventos CV. Un metaanálisis de estudios de prevención primaria demostró que, por cada 40 mg/dL que disminuye C-LDL, se reduce un 27% los eventos CV y un 14% la mortalidad por cualquier causa (139).

Casi todas las categorías de riesgo se benefician del tratamiento con estatinas, incluso aquellos con RCV más bajo (140). Sin embargo, a menor riesgo, la reducción absoluta también es menor. (37). Por el contrario, en mayores de 80 años, pacientes con insuficiencia cardíaca CF III-IV o ERC en HD, el beneficio CV de las estatinas no se ha demostrado de forma categórica (38, 141, 142).

Existe una importante variabilidad interindividual en la respuesta de los niveles de C-LDL, frente a la misma dosis de estatina. En parte, esto se debe a la adherencia al tratamiento, como también a factores genéticos involucrados en el metabolismo de las lipoproteínas y de las estatinas a nivel hepático (37).

Además, la curva dosis/respuesta de las estatinas sobre el C-LDL no es lineal, es decir, la mayor parte del efecto (60-70%) se observa con la primera dosis, incrementándose solo 6%, cada vez que se dobla la dosis posteriormente (33).

c. Tipos

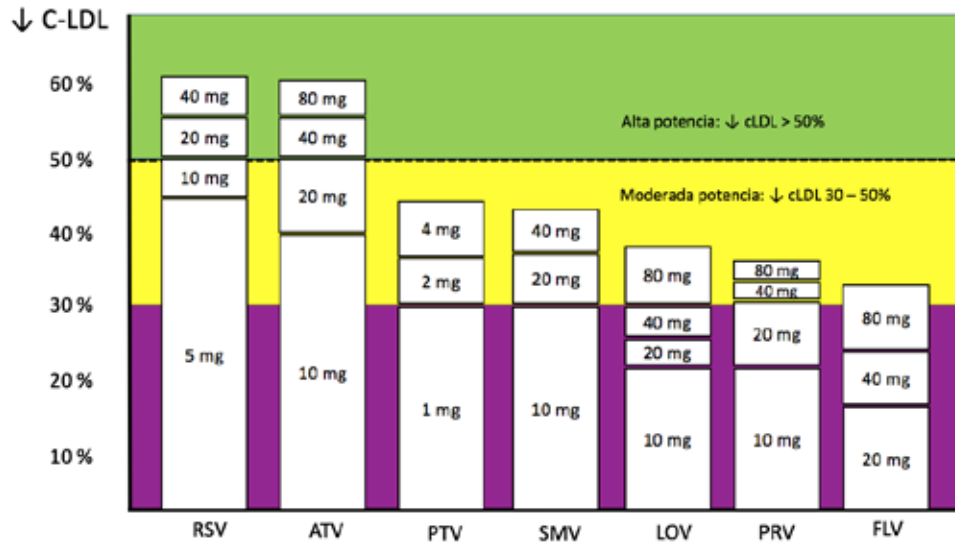
Todas las estatinas reducen los niveles de C-LDL, pero su efecto en intensidad es variable. Se consideran de baja potencia si producen una reducción < 30% del C-LDL, moderada entre 30-50% y alta intensidad > 50%.

Rosuvastatina y atorvastatina son las más potentes, logrando reducir el C-LDL > 50% cuando se usan en dosis altas. La primera es ligeramente más potente, mostrando reducciones de hasta el 60%. Luego, con menor potencia, están en orden decreciente: simvastatina; pitavastatina; lovastatina; pravastatina; y fluvastatina, logrando reducciones entre 30-50%, dependiendo de la dosis en que se utilicen, (Figura 5) (143).

Tienen una absorción en torno al 30%, una baja biodisponibilidad y alta unión a proteínas. Se metabolizan fundamentalmente a nivel hepático. Siendo atorvastatina, lovastatina y simvastatina, las que deben tener mayor atención, pues son metabolizadas por el citocromo P450 y, principalmente, por la isoenzima 3A4 (CYP3A4); a diferencia de rosuvastatina, pitavastatina y pravastatina que tienen escasa o nula metabolización por este sistema enzimático. Su excreción es principalmente biliar, siendo muy escasa a nivel renal, aunque variable según el tipo (33). Las estatinas hidrofílicas son rosuvastatina y pravastatina, mientras que atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pitavastatina y fluvastatina son lipofílicas (Tabla 9).

En Chile, a la fecha, se comercializan atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pitavastatina y lovastatina.

Figura 5. Porcentaje de reducción de C-LDL con diferentes tipos de estatinas y dosis de estas



RSV: Rosuvastatina* | ATV: Atorvastatina* | PTV: Pitavastatina* | SMV: Simvastatina* | LOV: Lovastatina* | PRV: Pravastatina | FLV: Fluvastatina

*Disponibles a la fecha en Chile

Tabla 9. Propiedades farmacológicas de las estatinas

	Rosuvastatina	Atorvastatina	Simvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina
Rango dosis	10-40 mg	10-80 mg	10-40 mg	1-4 mg	20-80 mg	10-40 mg	20-80 mg
Reducción C-LDL	52-63%	38-54%	28-41 %	31-41%	29-48%	19-40%	17-33%
Vida media	19 h	12 h	2-3 h	12 h	3 h	1-3 h	0.5 -2 h
Horario administración	A cualquier hora	A cualquier hora	En la noche	Lejos de los alimentos	En la noche (con la cena)	Lejos de los alimentos	En la Noche
Solubilidad	Hidrofílica	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica
Metabolismo CYP	2C9	3A4	3A4, 3A5	2C9, 2C8	3A4	No	2C9
Excreción renal	10%	2%	13%	15%	10%	20%	<6%

d. Indicaciones

Pacientes que tienen una ECV aterosclerótica documentada tienen indicación de iniciar, lo más pronto posible, estatinas en dosis altas, independiente de los niveles basales de C-LDL, a menos que exista una contraindicación formal para su uso.

Pacientes con RCV alto, como pacientes diabéticos, ERC etapa 3b-5, sospecha de dislipidemia familiar (C-LDL \geq 190), HTA resistente a tratamiento, también tienen indicación de iniciar estatinas (49). Pacientes con RCV \geq 10%, categorizados como "RCV alto", también son candidatos a estatinas prontamente y con la misma estrategia (36).

En pacientes con RCV moderado (5-9%), que tengan un C-LDL \geq 130 mg/dL y otro RCV mayor no controlado, se sugiere evaluar el uso de estatinas precozmente.

El resto de los pacientes con RCV bajo, tienen indicación de estatinas en caso de no lograr los objetivos de C-LDL y C-HDL, con los cambios del estilo de vida.

No existe consenso internacional sobre el tiempo de uso exclusivo de modificación de los estilos de vida para el control del C-LDL. Se sugiere consensuar con el paciente un tiempo de prueba prudente, por ejemplo, 6 meses en los pacientes con RCV bajo y 3 meses en aquellos con RCV moderado. Requiere una discusión sobre los riesgos, beneficios, costos, alternativas no farmacológicas y las preferencias individuales (36).

e. Elección

El beneficio clínico no depende del tipo de estatina, sino del grado de reducción del C-LDL. Cuanto mayor es la reducción de la concentración plasmática de colesterol, menor es el riesgo de presentar una ECV. Por este motivo, a menos que esté contraindicado, la estrategia de tratamiento debe ser con estatinas en dosis de moderada y alta intensidad (35), con el fin de alcanzar la meta de C-LDL determinada por el RCV. Para esto, hay que calcular el porcentaje que se desea reducir del C-LDL para alcanzar el objetivo definido por el RCV individual. Luego, se debe escoger una estatina y la dosis, que, en promedio, muestre esa reducción. Es importante recordar que la respuesta es variable entre las personas, por lo que habitualmente se requiere titular la dosis, (144, 145).

Otros factores relevantes que se deben considerar al momento de elegir un tipo específico de estatina y una determinada dosis, son el estado clínico del paciente, fármacos concomitantes, la tolerancia y el precio del fármaco (37).

En pacientes con un deterioro avanzado de la función renal se sugiere preferir atorvastatina y fluvastatina, que no requieren ajuste de dosis según la función renal; mientras que en pacientes con daño hepático crónico (DHC) y RCV alto, se debe privilegiar el uso de pravastatina, que es la única que no se metaboliza en el CYP450.

Las que tienen menos riesgo de tener interacciones farmacológicas son pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina y fluvastatina. Por su parte, las que han mostrado tener el menor riesgo de miopatía son pravastatina y fluvastatina.

Sin embargo, a la fecha en Chile no se encuentran disponibles todos los tipos de estatinas, en algunas situaciones es necesario balancear el riesgo y beneficio de indicar una estatina u otra en función de la disponibilidad de la misma.

f. Interacciones

En el Anexo 2, se puede encontrar una lista con los fármacos que inhiben e inducen el CYP3A4. Es importante reconocer estas interacciones farmacológicas porque aumentan el riesgo de efectos adversos relevantes.

Como se mencionaba antes, la mayoría de las estatinas (excepto, pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina), son metabolizadas en el hígado por el citocromo P450. La isoenzima 3A4 es la más abundante, pero otras como 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6 también participan en el metabolismo de las estatinas.

Muchos fármacos también son metabolizados por este mismo sistema enzimático, por tanto, la saturación de este con otros sustratos interfiere con la farmacología de las estatinas, y así viceversa (37). Otro aspecto es la variación interindividual, determinada por polimorfismos para estas enzimas (146).

En la práctica clínica hay que tener cuidado con el uso de estatinas en pacientes que reciben inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, pues aumentan los niveles de estatinas y el riesgo de rabdomiolisis (146). Fármacos de uso habitual en pacientes con ECV, como bloqueadores de canales de calcio (verapamilo, diltiazem y amlodipino), amiodarona y digoxina también son metabolizados por este sistema enzimático. Asimismo, algunas estatinas pueden aumentar los niveles de warfarina y el riesgo de sangrado en los pacientes en TACO. Otros fármacos que pueden generar importantes interacciones son los antifúngicos tipo azoles, particularmente, itraconazol, ketoconazol, voriconazol y posaconazol; algunos antibióticos como claritromicina y eritromicina; así como también algunos antiretrovirales (inhibidores de proteasas), que se utilizan en la infección por VIH (37).

También, se debe tener en cuenta las interacciones que existen con otros fármacos hipolipemiantes. Especialmente, se debe evitar usar en asociación con gemfibrozilo, por el riesgo de rabdomiolisis. El riesgo con otros fibratos (fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato), parece ser bajo (37).

Por último, existen alimentos que pueden tener interacciones importantes como, por ejemplo, la levadura de arroz rojo y el jugo de pomelo, que son un potente inhibidor del CYP3A4 (146).

g. Efectos adversos

Las estatinas son fármacos seguros y bien tolerados, pero en una proporción menor de personas generan efectos adversos relevantes. Síntomas inespecíficos, tales como molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia y diarrea), fatiga, insomnio y cefalea, se reportan frecuentemente en estudios observacionales con el uso de estatinas. Sin embargo, los efectos adversos más relevantes, aunque no son frecuentes, pueden llevar a una menor adherencia o suspensión del tratamiento, con el consiguiente aumento del riesgo de sufrir un evento CV. Esto es muy relevante, en especial, en los pacientes con RCV alto, donde se debe evitar interrumpir el tratamiento con estatinas, a no ser que genere daño.

A continuación, se describen los efectos adversos más importantes:

1. Efectos adversos a nivel del músculo

A nivel muscular, las estatinas pueden generar diferentes cuadros clínicos, conocidos en su conjunto como miopatías inducidas por estatinas. En general, se caracterizan por síntomas musculares (dolor o mialgias; molestia; sensibilidad; rigidez; calambres y/o debilidad muscular), asociado o no, a necrosis muscular, evidenciado por el aumento de la creatinfosfoquinasa (CK) en el plasma (143).

Los síntomas musculares, de diversas etiologías, son muy frecuentes en la población adulta (Anexo 6). Los estudios observacionales y de autoreporte muestran una prevalencia de síntomas musculares asociados a estatinas del 10–15%. Por su parte, los grandes ECA muestran que la tasa de síntomas musculares es similar, tanto en el grupo control, como en el bajo tratamiento con estatinas (147). Pero, en estudios controlados de este tipo, se excluyen algunos pacientes con comorbilidades que pueden tener mayor riesgo de miopatía. Un estudio clínico controlado, específicamente diseñado para detectar síntomas musculares, reportó una frecuencia de 5%. (148).

En términos generales, dentro de las **miopatías asociadas a estatinas**, se identifican los siguientes cuadros clínicos:

- **Mialgias:** se refiere al dolor muscular que no se acompaña de aumento de la CK. La presentación clínica es bastante heterogénea, pero lo más típico es el dolor simétrico y proximal, que empeora con la actividad y es reproducible al palpar la musculatura (147). Lo habitual es que los síntomas se presenten durante las primeras semanas tras el inicio del fármaco. El diagnóstico es clínico y se basa en la asociación temporal del tratamiento con estatinas y la aparición de los síntomas, así como la desaparición de estos al suspender el fármaco y la reaparición al reiniciarlo (37). Se han creado escalas que cuantifican estas variables con el fin de aumentar la precisión diagnóstica, (Tabla 10) (145).
- **Miositis:** inflamación muscular asociada a necrosis muscular, evidenciada por un aumento significativo de la CK (≥ 10 veces límite normal superior). El dolor suele ser de predominio proximal, intenso y puede estar asociado a debilidad muscular e hiporreflexia. Algunos autores denominan miopatía a la debilidad muscular (145). Para poder hacer el diagnóstico definitivo se requiere una resonancia magnética o biopsia de músculo compatible con una miositis. Se estima una frecuencia de 1 en 10.000 pacientes al año (147).

Dentro del espectro de las miopatías inflamatorias idiopáticas, la miopatía necrotizante autoinmune se asocia a las estatinas. En esta, hay auto anticuerpos anti-HMG CoA reductasa y en la biopsia de músculo es posible ver necrosis de las fibras musculares asociada a un infiltrado macrofágico característico (149).

- **Aumento CK en ausencia de síntomas musculares:** la elevación de CK en ausencia de síntomas musculares también se describe con el uso de estatinas, sin embargo, su relevancia clínica es desconocida. En general es un hallazgo de laboratorio incidental (145, 147).
- **Rabdomiolisis:** es la forma más grave de las miopatías inducida por estatinas. Se caracteriza por dolor intenso, necrosis muscular masiva y mioglobulinuria, lo que puede llevar a insuficiencia renal aguda y muerte. Las concentraciones de CK se elevan 10–40 veces sobre el límite normal superior. Con una frecuencia estimada de 1 en 100.000 pacientes al año, se considera un evento adverso muy raro (147).

La miopatía inducida por estatinas es un efecto de clase, dependiente de la dosis y la solubilidad del fármaco. Entre más liposoluble, mayor riesgo de miopatía (excepto la fluvastatina que es liposoluble, pero tiene baja asociación con miopatía). El riesgo de miopatía inducida por estatinas se incrementa con la edad, en presencia de falla renal, insuficiencia hepática, polifarmacia e interacciones con fármacos que inhiben el citocromo CYP3A4 (Anexo 2), entre otros.

Tabla 10. Índice clínico mialgias inducidas por estatinas (147)

Índice Clínico Mialgias inducidas por estatinas (143)		
Distribución	Muslos, simétrico	3
	Piernas, simétrico	2
	Brazos, simétrico	2
	Distribución inespecífica, asimétrico	1
Inicio síntomas	< 4 semanas	3
	4-12 semanas	2
	> 12 semanas	1
Al suspender estatina	Mejoran en < 2 semanas	2
	Mejoran en 2-4 semanas	1
	No mejoran tras 4 semanas	0
Al reiniciar estatina	Mismos síntomas reaparecen en < 4 semanas	3
	Mismos síntomas reaparecen entre 4-12 semanas	1
Probable	9 - 11 puntos	Suspender estatina
Posible	7 - 8 puntos	Evaluar caso a caso
Poco probable	< 7 puntos	No suspender la estatina

2. Efectos adversos a nivel hepático

Alteraciones bioquímicas atribuibles al uso de estatina, como la elevación asintomática de las transaminasas, tiene una frecuencia de 0.5-3%. Se considera relevante cuando la elevación es mayor a 3 veces el límite normal superior, en 2 tomas diferentes. Típicamente, ocurre durante los primeros 3 meses de tratamiento y es dosis dependiente. La progresión a insuficiencia hepática es extremadamente infrecuente (150).

Un aumento leve de GPT, por ejemplo, en pacientes con esteatosis hepática, no es una contraindicación para usar estatinas. Tampoco se ha visto que su uso empeore la enfermedad hepática (37).

3. Estatinas y el riesgo de diabetes

Existe evidencia que indica que las estatinas aumentan el riesgo relativo de DM2 en un 9%. El riesgo absoluto es 0.2% y el número necesario de pacientes para causar un caso de diabetes en 4 años, es de 225 (151). El riesgo es mayor con las estatinas potentes y en dosis altas. Asimismo, las personas prediabéticas, con sobrepeso y/o IR son las más susceptibles. Sin embargo, no se debe considerar como una limitante para el uso de estatinas cuando se encuentran indicadas, pues el beneficio en la prevención CV supera el leve aumento en la incidencia de DM2 (33, 37).

4. Estatinas y riñón

Se ha descrito un aumento de la frecuencia de proteinuria con todas las estatinas. Esto se debe a que las estatinas producen una disminución de la reabsorción tubular de proteínas de bajo peso molecular, siendo más notoria con rosuvastatina en dosis altas (80 mg día, que no está aprobada). Sin embargo, no se ha demostrado que esto se asocie a deterioro de la función renal o progresión de la ERC (37).

h. Manejo de la intolerancia a las estatinas

A pesar de que las revisiones sistemáticas y metanálisis de los ECA muestran una baja tasa de efectos adversos con las estatinas, en la práctica clínica es habitual encontrar pacientes que no las toleran. La mayor parte de las veces se debe a síntomas musculares que, en muchas ocasiones, llevan a la discontinuación del tratamiento. Frente a lo anterior es importante señalar que, en los pacientes con RCV alto, particularmente aquellos que tienen indicación de usar estatinas como prevención secundaria, se debe evitar suspender el tratamiento de forma innecesaria. Por esto, es fundamental confirmar una intolerancia real a las estatinas antes de suspender de forma definitiva la terapia.

Pacientes bajo tratamiento con estatinas deben estar informados de que, frente a síntomas musculares nuevos o deterioro de síntomas musculares inexplicables, deben medirse la CK y recibir una evaluación médica. Esta evaluación consta de una anamnesis y un examen físico, cuyo objetivo principal es definir si los síntomas son o no atribuibles a la estatina. Hay que considerar posibles interacciones farmacológicas con medicamentos de reciente inicio o cambios de dosis, así como la posibilidad de un hipotiroidismo o déficit de vitamina D, como causa de los síntomas musculares (145). El aumento de la CK traduce necrosis muscular y según el nivel, se puede estimar la severidad del daño.

En caso de confirmar un evento adverso muscular, se debe suspender la estatina y evaluar en 2-6 semanas si los síntomas y/o elevación de CK persiste (37, 143, 145).

Si las alteraciones mejoran se debe reiniciar el tratamiento con otra estatina, se recomienda privilegiar rosuvastatina y pitavastatina. Se ha demostrado que más del 90% de los pacientes con síntomas musculares, responde bien al cambio del tipo de estatina (143). En caso de que reaparezcan los síntomas, se puede probar con otras estrategias, tales como disminuir la dosis de una estatina potente, utilizar en días alternos o 1-2 veces por semana (37, 143). En la Figura 6, se enumeran algunas estrategias en pacientes con RCV alto e intolerantes a las estatinas.

Si se sospecha una rhabdomiolisis, se debe suspender inmediatamente la estatina, solicitar una creatinina plasmática y un examen de orina. En caso de confirmarse debe tratarse con abundante hidratación intravenosa y alcalinización de la orina, en una unidad clínica monitorizada.

Figura 6. Estrategias en pacientes con RCV alto**ESTRATEGIAS EN PACIENTES CON RCV ALTO INTOLERANTES A LAS ESTATINAS**

1. Cambiar tipo de estatina.
2. Disminuir la dosis de estatina.
3. Uso estatina en días alternos o dos veces por semana.
4. Asociar con otros fármacos hipolipemiantes.

No existe evidencia sólida que respalde el uso preventivo o terapéutico de Coenzima Q 10, para la miopatía inducida por estatinas.

Con mucho menor frecuencia, el aumento de las transaminasas gatilla cambios en la dosis o clase de estatina. Se considera una elevación significativa de la GPT, 3 veces sobre el límite normal superior, observado en 2 ocasiones. En estos casos, se recomienda no iniciar o interrumpir el tratamiento y reevaluar en 4-6 semanas con enzimas hepáticas. Una vez que la GPT se ha normalizado, se puede reiniciar de forma cuidadosa el fármaco. Es necesario evaluar otras causas si permanece elevada (37).

i. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad.
- Insuficiencia hepática o elevación persistente e inexplicable de las transaminasas (> 3 - 5 veces el valor normal).
- Embarazo.
- Lactancia.
- Historia de rabdomiolisis inducida por estatinas.

2. Ezetimibe

a. Mecanismo de acción

Es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol. Bloquea, específicamente, al transportador de colesterol NPC1L1 (Proteína 1 similar a Niemann–Pick C1), ubicado en el borde en cepillo de los enterocitos. La disminución del aporte de colesterol al hígado, lleva a que este responda aumentando la expresión de LDLR en la superficie de los hepatocitos y, de ese modo, captar partículas de LDL desde la circulación, reduciendo, así, los niveles plasmáticos del C-LDL (37, 152).

Su efectividad hipolipemiente es independiente de la ingesta de colesterol, ya que bloquea la absorción de colesterol de la dieta y del colesterol biliar, siendo este último, la principal fuente de colesterol en el lumen intestinal. Actúa al mismo nivel que los fitoesteroles, por esto, no existe mayor beneficio asociarlos con ezetimibe (33, 37).

b. Eficacia

Como monoterapia reduce el C-LDL en un 15–22%, mientras que el efecto que tiene sobre los TG y el C-HDL es marginal. Sin embargo, ha mostrado que, asociado al tratamiento con estatinas, agrega una reducción adicional de 15–20% en la concentración de C-LDL (37). Combinar ezetimibe con una estatina en dosis baja, genera una respuesta hipolipemiente similar al efecto de la misma estatina en dosis máxima como monoterapia (33).

Ha sido probado en prevención primaria y secundaria, como terapia de segunda línea, asociado a estatinas cuando no se logra el objetivo terapéutico de C-LDL, con la máxima dosis de estatina tolerada.

El estudio IMPROVE-IT, comparó la terapia combinada con ezetimibe y simvastatina contra simvastatina como monoterapia, en pacientes que habían presentado un síndrome coronario agudo (SCA). Se observó una reducción significativa de eventos CV con la terapia combinada. No hubo diferencias en los efectos adversos y tampoco se evidenció algún tipo de daño al reducir el C-LDL en una mayor magnitud (153).

c. Farmacología

Se absorbe muy poco y su vida media es muy corta con una distribución escasa (33). Es metabolizado en el hígado por glucoronidación, formando glucoronato de ezetimibe, que es el metabolito activo que recircula en la vía enterohepática de forma muy eficiente. Se elimina principalmente por vía biliar y, en menor medida, por vía renal. La dosis son 10 mg al día y puede administrarse en combinación con cualquier dosis de estatina. Se puede usar indistintamente, tanto en la mañana como en la tarde, independiente de la ingesta de alimentos (37).

d. Efectos adversos

En general es bien tolerado, aunque se describen mialgias y aumento de las enzimas hepáticas. No se han reportado reacciones adversas graves (37). Tampoco afecta la absorción de vitaminas liposolubles y otros lípidos.

e. Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa y se debe tener precaución en insuficiencia renal avanzada, aunque no es necesario ajustar la dosis según la VFG (37). Por falta de información, no es recomendable en embarazo y lactancia.

3. Resinas

a. Mecanismo de acción

Se unen a los ácidos biliares en el intestino, formando complejos insolubles que no pueden ser absorbidos. De esta manera, interrumpen la circulación enterohepática y aumentan la pérdida de ácidos biliares por las deposiciones. El hígado responde sintetizando más ácidos biliares utilizando las reservas de colesterol hepático. La reducción del colesterol intrahepático lleva a un aumento de la expresión de LDLR, que captan partículas de LDL desde la circulación, reduciendo, así, la concentración plasmática del C-LDL (33, 37).

b. Tipos

Las resinas de intercambio más antiguas son la colestiramina y el colestipol. Su uso es limitado por la alta frecuencia de eventos adversos de tipo gastrointestinales, que llevan a tolerarlas mal. Colesevelam es una resina sintética de nueva generación, algo mejor tolerada, pero su costo es elevado y no se encuentra disponible actualmente en Chile.

c. Eficacia

En dosis altas, las resinas de intercambio reducen el C-LDL en un 18-25%. No tienen efectos importantes sobre el C-HDL, mientras que los niveles de TG pueden aumentar en algunos pacientes.

Son una terapia de segunda línea para el manejo de la hipercolesterolemia, particularmente, cuando no se ha logrado la meta de C-LDL usando estatinas en la dosis máxima tolerada. La asociación permite una reducción adicional de 10-20% sobre el efecto de la estatina. Sin embargo, aún es incierto el impacto sobre la morbimortalidad CV que tiene esta asociación (37).

En niños, las resinas han sido ampliamente estudiadas, siendo efectivas y seguras. Así como también en embarazadas, que son la única alternativa permitida (33).

d. Efectos adversos

Los más frecuentes son las molestias gastrointestinales -como constipación, dispepsia y flatulencia- que, en la práctica, limitan mucho su uso. Estos síntomas pueden atenuarse si se comienza el tratamiento con dosis bajas y se va aumentando gradualmente, según la tolerancia. Se debe recomendar tomarlas con una gran cantidad de agua. Además, estos fármacos pueden aumentar los niveles de TG en algunos pacientes y se ha descrito una disminución de la absorción de vitaminas liposolubles (37).

e. Interacciones

Las resinas de intercambio tienen importantes interacciones con otros fármacos de uso frecuente, tales como estatinas, tiazidas, beta bloqueadores y anticoagulantes. Alteran la absorción, por lo que deben administrarse cuatro horas antes o una hora después de los otros fármacos (37). Colesevelam tiene menos interacciones farmacológicas y puede administrarse en conjunto con estatinas.

f. Contraindicaciones

Están contraindicadas en obstrucción de la vía biliar, en pacientes con disbetalipoproteinemia familiar o hiperTG moderada-severa, por el riesgo de aumentar los TG. Asimismo, se desaconseja su uso en pacientes con hiperTG moderada (33).

4. Inhibidores de la PCSK-9

a. Mecanismo de acción

La enzima PCSK-9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*) es una proteasa, que participa en el metabolismo del receptor de LDL. Los LDLR expresados por los hepatocitos son la principal vía de captación de LDL desde la circulación. En la superficie celular la PCSK-9 se une al LDLR induciendo su degradación lisosomal. Al disminuir el número de receptores se reduce la captación de LDL del plasma, aumentando la concentración plasmática del C-LDL (33, 154).

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales, capaces de unirse a la PCSK-9 en el plasma, inhibiendo su función y evitando, así, la degradación intracelular de los LDLR. De esta manera, aumenta el número de receptores disponibles para captar LDL desde la sangre y reducir su concentración plasmática (154).

Se ha visto que los pacientes que están en tratamiento con estatinas tienen una sobre expresión de PCSK-9, por tanto, con estos fármacos se logra un efecto complementario, logrando reducciones de colesterol en magnitudes muy significativas.

b. Eficacia

Los inhibidores de la PCSK-9 (iPCSK-9), logran reducir el C-LDL entre un 50-70% tras 12 semanas de tratamiento, en pacientes con estatina (155-158). Además, han demostrado disminuir Lp (a) en 10-30% (154, 158). Sobre los TG y el C-HDL tienen un efecto más bien modesto (37).

Los inhibidores de PCSK-9 reducen significativamente el riesgo cardiovascular en un 15%, (159, 160). A pesar de su eficacia, los costos actuales de estos fármacos limitan su uso.

X. TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

El principal objetivo del tratamiento de las dislipidemias es el colesterol aterogénico, excepto cuando los TG son ≥ 500 mg/dL. En este escenario, el primer objetivo es reducir los niveles de TG para disminuir el riesgo de pancreatitis aguda. Una vez controlados los niveles de TG (< 500 mg/dL), el objetivo primario del tratamiento es el C-LDL y el C-no HDL (80). Hay que tener en consideración que, incluso con niveles de TG > 1000 mg/dL, el riesgo de un primer episodio de pancreatitis aguda sigue siendo bajo (161).

Una vez lograda la meta de C-LDL en pacientes con dislipidemia mixta, se debe considerar como un objetivo terapéutico buscar niveles óptimos de TG y C-HDL. Esta condición es particularmente común en pacientes con sobrepeso/obesidad/SMet y DM2. En una primera instancia, el tratamiento debe estar orientado hacia estilos de vida saludables. Sin embargo, en pacientes con riesgo CV alto que fracasan en obtener niveles óptimos de lípidos, se puede considerar asociar tratamiento farmacológico para la hiperTG.

Tratamiento no farmacológico para la hiperTG

La hiperTG refleja un desbalance metabólico multifactorial derivado de interacciones genéticas y ambientales, que son **altamente respondedoras a los cambios del estilo de vida** (35, 91). Existe una relación directa entre la grasa visceral y los niveles de TG, así como con las dietas ricas en CHO simples. El consumo de alcohol excesivo se asocia a un aumento de los TG, particularmente, en la presencia de obesidad (37).

El tratamiento no farmacológico tiene un efecto marcado sobre los niveles de TG, reduciéndolos en un 20-50% (37).

Se debe recomendar:

1. Bajar 5-10% el peso corporal en pacientes con sobrepeso y obesidad.
2. Evitar o disminuir el consumo de CHO refinados, tales como azúcares simples y almidones (harinas blancas). Reducir la ingesta de fructosa añadida (jugos naturales, fruta procesada, miel y compotas resellables tipo puré) y productos dietéticos (endulzados con fructosa).
3. Aumentar la ingesta de fibra soluble y alimentos de bajo índice glicémico.
4. Aumentar el consumo de frutos secos (nueces, almendras y maní sin sal), 3-5 veces por semana de forma moderada.
5. Reducir el consumo de alcohol y suspenderlo cuando la hiperTG es severa.
6. Aumentar el consumo de pescado azul (atún, jurel).

El patrón dietario mediterráneo ha demostrado, consistentemente, ser capaz de reducir los niveles de TG; al compararlo con una dieta baja en grasas, los TG disminuyen 10-15% (90, 131).

Dosis elevadas (2-4 g/d) de AG omega 3, de cadena larga (EPA, DHA), reducen significativamente los niveles de TG (20-45%), equivalente al efecto de los fibratos (90). Con estas dosis se debe tener en cuenta que es posible elevar los niveles de C-LDL, en particular, con DHA. Se reservan como una herramienta para el manejo de la hiperTG severa (≥ 500 mg/dL). En la Figura 7, se enumeran las medidas no farmacológicas en la hiperTG severa.

Figura 7. Medidas no farmacológicas en hiperTG severa**MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS EN HIPERTG SEVERA (≥ 500 MG/DL)**

- ✓ Limitar las grasas < 20% de las calorías totales.
- ✓ Suspender la ingesta de alcohol.
- ✓ Evitar almidones refinados y reemplazar por alimentos integrales ricos en fibra.
- ✓ Evitar azúcar, limitar fruta. Eliminar jugos de fruta y bebidas azucaradas.
- ✓ Evitar productos dietéticos endulzados con fructosa.
- ✓ Distribuir calorías y CHO equitativamente durante el día.
- ✓ Limitar calorías si se desea bajar de peso. Si se requiere aumentar calorías, agregar aceite con AG de cadena mediana.
- ✓ Ejercicio 30-60 min/día, 5 días a la semana.
- ✓ Intensificar el control metabólico en los diabéticos.

(Con TG < 500 mg/dL aumentar gradualmente la grasa en la dieta)

Tratamiento farmacológico para la hiperTG

El uso de fármacos para reducir la concentración de TG solo debe considerarse en pacientes con RCV alto, si la concentración de TG es > 200 mg/dL. Para estos fines, las alternativas disponibles son las siguientes:

1. Estatinas

Las estatinas son los **fármacos de primera elección** en los pacientes con hipercolesterolemia y TG inferiores a 500 mg/dL, pues son los únicos fármacos que han demostrado tener efectos significativos en la mortalidad. Las estatinas más potentes y en dosis altas, tales como atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina y simvastatina, logran reducir la concentración de TG hasta un 30%.

2. Fibratos**a. Mecanismo de acción**

Los fibratos son agonistas del receptor relacionado con la proliferación peroxisomal alfa (PPAR- α). Este receptor nuclear regula la expresión génica de diversas proteínas implicadas en el metabolismo lipídico, aumenta la expresión de la lipasa lipoproteica intravascular (LpL) y reduce la síntesis de apo C-III, su inhibidor específico. Todo esto favorece el catabolismo de lipoproteínas ricas en TG. También, promueven la beta-oxidación de AG, lo que disminuye los TG hepáticos, su ensamblaje con apo B y, en última instancia, la síntesis y secreción de VLDL (33). Como consecuencia, los fibratos reducen la concentración de TG, tanto en ayuno como en el período postprandial, y las partículas residuales de lipoproteínas ricas en TG (37). Además, los fibratos pueden aumentar el C-HDL, estimulando la síntesis de apo A-I (33).

b. Eficacia

En promedio, los fibratos disminuyen la concentración de TG un 20-50%. Además, reducen el C-LDL un 5-15% y aumentan el C-HDL 5-20% (33).

Comparado con las estatinas, la evidencia de los fibratos en las ECV es mucho menos contundente. No obstante, varios estudios de prevención primaria y secundaria, muestran una reducción de eventos CV mayores con el uso de fibratos, particularmente, en pacientes con TG elevados y C-HDL bajo (162-164). Por el contrario, no se ha demostrado que los fibratos tengan un efecto positivo sobre la mortalidad CV o total (165, 166).

c. Tipos

En la tabla 11 se detallan los fibratos disponibles en Chile, sus dosis y forma de uso. El efecto reductor de triglicéridos es discretamente superior para gemfibrozilo y el efecto sobre C-LDL es superior para fenofibrato (163, 164, 167), siendo de menor potencia el ciprofibrato y bezafibrato (162). Todos tienen metabolismo hepático y su eliminación es predominantemente renal. El gemfibrozilo tiene una vida media corta y es un potente inhibidor del CYP2C8, y es un sustrato del 3A4. Desplaza el metabolismo de otras drogas. Además, inhibe a otros transportadores de estatinas, como la poliproteína transportadora de aniones orgánicos (OATP) y de la glucoronidación de estatinas (168). Por esto, no se debe usar nunca junto con estatinas. En cambio, el resto de los fibratos tienen un riesgo menor, en particular, fenofibrato -que no comparte la misma vía farmacocinética del gemfibrozilo- es una alternativa más segura cuando se requiere combinar con estatinas (37).

d. Indicaciones

Los fibratos se usan como monoterapia solo en caso de hiperTG severa (≥ 500 mg/dL), con el objetivo de prevenir una pancreatitis aguda. Una vez que la concentración de TG es menor a 500 mg/dL, el objetivo del tratamiento farmacológico es controlar los niveles de C-LDL o C-no HDL. Siempre se debe considerar a las estatinas como el tratamiento de primera línea para prevención CV.

En dislipidemia mixta se puede considerar asociar fenofibrato a una estatina potente, cuando se ha logrado el objetivo de C-LDL y los TG persisten > 200 mg/dL, con el fin de disminuir el RCV residual.

En algunas enfermedades genéticas, como en la disbetalipoproteinemia, que se caracterizan por la elevación severa de TG y CT, los fibratos son el tratamiento más efectivo.

e. Efectos adversos

En general, los fibratos son fármacos bien tolerados. Los síntomas más frecuentemente reportados son molestias gastrointestinales (5%).

Se ha observado una ligera elevación de la creatinina plasmática, sin que exista un impacto significativo en la velocidad de filtración glomerular (164). De todos modos, deben utilizarse con precaución en pacientes con ERC moderada, mientras que en ERC avanzada están contraindicados.

Se ha reportado un aumento de las transaminasas, mayor a 3 veces el límite normal superior, pero con una frecuencia menor al 1% y también de colelitiasis (169).

Los fibratos se relacionan con miopatías, ya sea como monoterapia o combinado con estatinas. Cuando se utilizan como monoterapia, el riesgo de presentar miopatía es 5.5 veces mayor con un fibrato que con una estatina (37). El riesgo de rhabdomiolisis es bajo, aunque aumenta cuando se utilizan junto a estatina, especialmente con el gemfibrozilo (170). Por ello, está contraindicada la asociación gemfibrozilo-estatina.

f. Contraindicaciones

Los fibratos tienen contraindicación absoluta en pacientes con insuficiencia hepática. En ERC moderada se debe ajustar la dosis y está recomendado usar gemfibrozilo, que tiene una vida media más corta. En ERC avanzada están absolutamente contraindicados. Del mismo modo, se prohíben durante el embarazo, la lactancia y en niños (171).

Tabla 11. Fibratos, rango de dosis y frecuencia de uso diario

Fibrato		Rango dosis (mg)	Frecuencia dosis diaria
Gemfibrozilo		900 - 1.200	1 - 2
Ciprofibrato		100	1
Fenofibrato	micronizado	200	1
	de colina	135	1
Bezafibrato		400	1

3. Ácido nicotínico

Es una alternativa para el tratamiento en pacientes con hiperTG aisladas y DLP mixtas, sin embargo, la escasa tolerancia por los efectos adversos limita mucho su uso. En Europa ya no se comercializa (37) y, en Chile, está en retirada.

4. AG omega-3

a. Mecanismo de acción

Los AG omega-3 de cadena larga (EPA y DHA) en dosis altas (2-4 g/día), modifican los niveles de C-VLDL y TG. El mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero parece estar relacionado con la activación de PPAR- α y la menor producción de apo B (37).

b. Eficacia

Los pacientes tratados con AG omega-3 en dosis altas y por tiempo prolongado, logran reducir los niveles de TG en un 30-40%. Sin embargo, no se ha demostrado que usar AG omega-3, con el objetivo de reducir la concentración de TG, tenga efectos positivos en prevención CV (172).

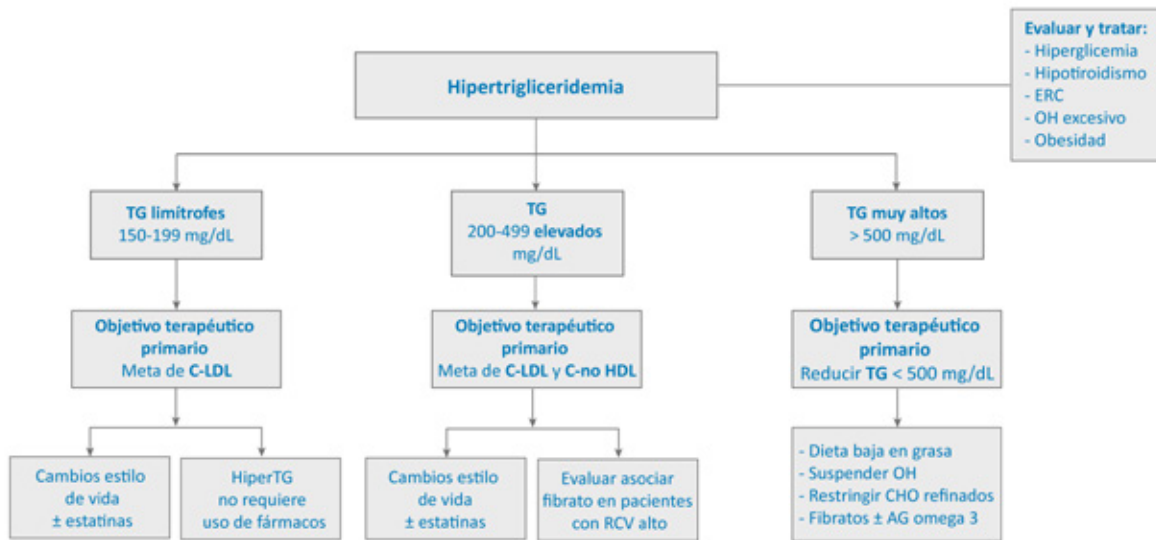
c. Indicaciones

Los AG omega 3 son fármacos útiles para el manejo de la hiperTG severa (≥ 500 mg/dL), como tratamiento coadyuvante a la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes.

d. Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son síntomas gastrointestinales, flatulencia, aliento y sudor con olor a pescado (172). Se ha reportado un mayor riesgo de sangrado, de escasa significancia clínica, en pacientes que usan antiagregantes plaquetarios (37).

Algoritmo 3. Tratamiento de la hipertrigliceridemia



*La asociación **gemfibrozilo-estatinas** está contraindicada.

XI. TRATAMIENTO PARA EL C-HDL BAJO

Cambios del estilo de vida y niveles de C-HDL

La ingesta de grasas saturadas aumenta los niveles de C-HDL, junto con el C-LDL. Por el contrario, las grasas trans disminuyen el C-HDL. Sustituir AG saturados por monoinsaturados, prácticamente no tiene efecto en el C-HDL, mientras que los AG poliinsaturados omega-6, producen una ligera disminución. Por su parte, los AG omega-3 tienen un efecto marginal sobre el C-HDL.

El reemplazo de grasas por CHO se asocia a una reducción significativa del C-HDL (0.4 mg/dL por cada 1% de sustitución energética). El contenido de fibra no tiene un papel relevante.

La pérdida de peso tiene un efecto beneficioso en el C-HDL, aumentando 0.4 mg/dL por cada kg de peso que se pierde. El ejercicio físico puede aumentar la concentración de C-HDL en 3-6 mg/dL.

El consumo moderado de alcohol se asocia a un aumento de la concentración de C-HDL, cuando se compara con las personas que no ingieren alcohol. Por último, el abandono del tabaco también contribuye al aumento del C-HDL, siempre que se evite la ganancia de peso que suele producirse inmediatamente después de dejar de fumar (37, 137).

Tratamiento farmacológico C-HDL bajo

Actualmente no existen fármacos aprobados para los pacientes con C-HDL bajo. La mayoría de las veces, el C-HDL bajo es una manifestación de una hiperTG concomitante y los cambios en el estilo de vida son la alternativa más eficaz. Además, no existe evidencia clara de que elevar los niveles de C-HDL tenga un efecto positivo en la prevención CV (68-73, 173-175).

XII. SEGUIMIENTO

Los controles deben realizarse idealmente por un equipo multidisciplinario, conformado por médico, nutricionista y enfermera, con el objetivo de educar y prestar apoyo para resolver dificultades relacionadas con el automanejo. Este enfoque debe estar centrado en el paciente; comprendiendo y respetando sus creencias, preferencias personales, identidad sexual, valores, situación familiar y estilo de vida (2).

Perfil lipídico

Una vez iniciado el tratamiento se debe realizar el primer control médico con un perfil lipídico a las 8-12 semanas. En caso de no obtener el objetivo terapéutico, es necesario ajustar la dosis y volver a controlar cada 8-12 semanas hasta lograr la meta. Hay que considerar que la respuesta a los cambios en el estilo de vida puede llevar más tiempo. Cuando se alcanza el objetivo terapéutico de C-LDL, los controles deben programarse cada 6-12 meses, según criterio médico y riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que la monitorización periódica de los lípidos tiene un impacto positivo en la adherencia al tratamiento.

Transaminasas

Antes de iniciar el tratamiento con fármacos como estatinas o fibratos, se deben determinar los niveles de transaminasas, específicamente de GPT. Luego, a las 8-12 semanas de haber iniciado el tratamiento es necesario controlar los niveles. Si se encuentra 3 veces sobre el límite normal-superior, investigar la etiología de la alteración de las transaminasas y diferir el inicio o suspender el tratamiento hipolipemiante, según corresponda.

Creatinfosfokinasa (CK)

No se recomienda medir CK en los pacientes asintomáticos, ni antes del inicio del tratamiento ni durante el seguimiento. Se deben determinar los niveles de CK en los pacientes con síntomas musculares inexplicados y en aquellos con alto riesgo de miopatía, tales como adultos mayores, pacientes con insuficiencia hepática y quienes requieren otro fármaco que aumente el riesgo de miopatía.

Glicemia

Debido al aumento de la frecuencia de diabetes asociado al tratamiento con estatinas, se recomienda monitorizar las glicemias, en particular, en pacientes con sobrepeso/obesidad, signos de IR y/o SMet.

XIII. ESTRATEGIAS PARA AYUDAR EN LOS CAMBIOS DEL ESTILO DE VIDA Y ADHERENCIA

Pese a la enorme evidencia que avala la eficacia de las estatinas en prevención CV, la adherencia al tratamiento sigue siendo una barrera constante para lograr los objetivos terapéuticos. La adherencia disminuye a medida que se alarga la duración del tratamiento (176), este efecto es más pronunciado en el contexto de prevención primaria, con tasas de abandono de hasta 77% a 2 años (37). Más aún, los pacientes incluidos en estudios clínicos tienen una mayor adherencia que en la 'vida real'. Como cabe esperar, la falta de adherencia tiene un gran impacto en costos sanitarios, morbilidad, reingresos hospitalarios y mortalidad (177, 178).

Al prescribir una estatina se debe discutir los riesgos y beneficios del tratamiento, con el fin de tomar una decisión compartida entre médico y paciente con relación al régimen terapéutico y los resultados esperados (179). Se debe motivar la adherencia en función de las metas de C-LDL definidas por el RCV, así como un enfrentamiento integral de los FRCV y hábitos poco saludables.

XIV. CRITERIOS DE REFERENCIA ATENCIÓN SECUNDARIA

En casos específicos es necesario referir al paciente para control con un especialista, Figura 8. Los exámenes mínimos con los que debe contar el paciente se detallan en la Figura 9.

Figura 8. Criterios de referencia

CRITERIOS DE REFERENCIA ATENCIÓN SECUNDARIA

1. Sospecha de dislipidemias primarias.
2. Pacientes con RCV alto y niveles de C-LDL ≥ 100 mg/dL, a pesar de los cambios en el estilo de vida y el uso de estatinas en dosis intensiva, o máxima tolerada.
3. Intolerancia real a las estatinas en pacientes con RCV alto, especialmente, aquellos que han tenido un evento CV.
4. Pacientes con hiperTG ≥ 500 -1000 mg/dL, que tienen indicación perentoria de estatinas y requieren asociar un fibrato.

Figura 9. Información mínima para derivación a especialista

INFORMACIÓN MÍNIMA PARA DERIVAR

- ✓ Motivo derivación y fundamentos del diagnóstico o sospecha diagnóstica.
- ✓ Perfil lipídico actualizado, glicemia en ayuno, transaminasas, creatinina plasmática y TSH.
- ✓ Especialidad de referencia
 - Medicina Interna.
 - Endocrinología.

XV. MANEJO DE LAS DISLIPIDEMIAS EN DISTINTOS ESCENARIOS CLÍNICOS

1. Adulto mayor

Las ECV dan cuenta de más del 75% de las muertes en el adulto mayor. Sin embargo, en las personas mayores de 65 años, los niveles de CT y C-LDL, no tienen una correlación tan estrecha con las ECV, a diferencia de como ocurre en personas más jóvenes. Esto se ha atribuido a diversos factores, tales como la muerte más temprana de personas con niveles altos de colesterol; la existencia de factores no-lipídicos, que intervienen en el accidente de placa y una mayor frecuencia de malnutrición, que determina niveles de colesterol sanguíneo más bajos. Del mismo modo, las personas mayores presentan más riesgo de ACV hemorrágico, que tiene una asociación inversa a las concentraciones de colesterol (35, 91).

Por otro lado, estudios de prevención CV primaria y secundaria han demostrado que las estatinas son efectivas en disminuir el riesgo de enfermedad coronaria y ACV isquémico, particularmente, en el grupo de pacientes mayores de 65 y menores de 75-80 años de edad. Sobre esta edad, la información es limitada porque los grandes ECA han excluido a los pacientes mayores de 75 años. Por lo demás, no existe evidencia convincente sobre la eficacia y la seguridad de las estatinas en personas mayores de 80 años, en términos de la reducción del RCV (180, 181).

Por lo tanto, la evaluación y la estrategia terapéutica general de las dislipidemias en adultos mayores hasta los 75-80 años de edad, no difiere al de los sujetos más jóvenes, incluyendo la estratificación del RCV individual, pero con dos consideraciones importantes: primero, los cambios en el estilo de vida son más difíciles de obtener; segundo, la dosis de estatinas debe titularse gradualmente según la respuesta y la tolerancia. Esto último, debido a que hay más riesgo de que exista deterioro de la función renal e interacciones farmacológicas, que pueden aumentar significativamente el riesgo de toxicidad de estos fármacos hipolipemiantes (181, 182).

La decisión de indicar terapia hipolipemiente con estatinas en pacientes mayores de 75-80 años, debe basarse en el juicio clínico individualizado, balanceando los riesgos y beneficios, comorbilidades asociadas, expectativa y calidad de vida, tolerancia a los fármacos y preferencias individuales del paciente (181-183).

2. Mujeres

Los cambios hormonales que experimentan las mujeres durante las distintas etapas de su vida tienen un gran impacto en el metabolismo lipoproteico, favoreciendo la aparición de dislipidemias. Además, las ECV constituyen la principal causa de muerte en las mujeres, aunque, generalmente, su aparición ocurre alrededor de una década más tarde, en comparación a los hombres (184, 185).

El beneficio de las estatinas en prevención primaria se encuentra menos establecido para las mujeres, que para los hombres. Esto se ha atribuido al bajo número de mujeres incluidas en estos estudios, así como a los resultados, que no se han analizado de forma diferenciada por sexos. En prevención secundaria existen más datos procedentes de grandes ECA, y los resultados indican que los beneficios son similares para ambos sexos (184, 185).

Recientemente, un metanálisis comparó el efecto de las estatinas entre hombres y mujeres, demostrando que no existen diferencias entre los beneficios atribuidos al uso de estatinas, tales como la reducción de eventos CV mayores y mortalidad en prevención primaria y secundaria (186, 187).

En las mujeres, la prevención primaria y secundaria de ECV, contempla el tratamiento con estatinas, del mismo modo que se hace con los hombres, en cuanto a las indicaciones y los objetivos de la terapia (37).

Las mujeres en tratamiento con estatinas pueden tener un mayor riesgo de presentar efectos adversos, particularmente mialgias. La diferencia de la aparición de mialgias en comparación a los hombres se ha relacionado con la edad, comorbilidades asociadas, composición corporal y polifarmacia.

Otros fármacos hipolipemiantes (ezetimibe, fibratos) deben ser utilizados de forma similar a lo mencionado en este documento.

El uso de anticonceptivos orales (ACO) también puede afectar los niveles de lípidos sanguíneos. Los estrógenos pueden aumentar los niveles de TG y de C-HDL, así como reducir los niveles de C-LDL. Mientras que, algunos progestágenos pueden elevar el C-LDL y reducir los niveles de C-HDL. Además, el uso de ACO combinados se ha asociado a un mayor riesgo de trombosis arterial y venosa. Debido a esto, no se recomienda su uso en mujeres mayores de 35 años, con otros FRCV. Los anticonceptivos de uso transdérmico o vaginal producen una menor elevación de los niveles de TG.

Durante la menopausia se produce un empeoramiento de los lípidos plasmáticos hacia un perfil más aterogénico (TG elevados, C-HDL bajo y partículas de LDL densas y más pequeñas). La terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos puede reducir los niveles de C-LDL y aumentar el C-HDL. Sin embargo, no se ha demostrado que se reduzca el RCV, incluso podría asociarse a un mayor riesgo cuando la TRH es implementada años después de la menopausia.

Mención especial merece el embarazo, donde se produce un aumento de los niveles de TG y de VLDL. En caso de hiperTG severa con o en riesgo de pancreatitis, además de indicar una dieta muy baja en grasas y en CHO refinados, es posible el uso de AG omega-3 en altas dosis. En algunos casos seleccionados y solo supervisado por especialista, puede estar indicado el uso de fibratos a partir del segundo trimestre. Estos fármacos también pueden ser utilizados durante la lactancia. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo y durante la lactancia (187).

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un factor de riesgo de dislipidemia, SMet y complicaciones obstétricas, tales como preeclampsia, síndrome hipertensivo del embarazo, diabetes gestacional y parto prematuro. Toda paciente con SOP debe tener una evaluación de los niveles de lípidos y recibir tratamiento según las recomendaciones generales de esta guía (187).

3. Hiperlipemias familiares

Las hiperlipemias familiares constituyen un importante problema de salud pública. Se caracterizan por un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol y/o TG, una marcada agregación familiar, un mayor riesgo de desarrollar ECV prematura de causa aterosclerótica y, en algunos casos, la presencia de xantomas, arco corneal e hígado graso.

La expresión fenotípica de las dislipidemias familiares es variable. Se distinguen:

- a. Hipercolesterolemias puras, como la hipercolesterolemia familiar (HF), la apo B-100 defectuosa familiar (BDF) y la hipercolesterolemia poligénica (HP).
- b. Dislipidemias mixtas o combinadas, con elevación de CT y TG, como la hiperlipemia familiar combinada (HFC) y la disbetalipoproteinemia familiar.
- c. HiperTG puras (con o sin presencia de Qm) (188).

La **HF heterocigota** es una dislipidemia frecuente, producida por mutaciones en genes relacionados con el aclaramiento de las partículas LDL, principalmente, en el gen del receptor de LDL. Su prevalencia es de 1 caso por cada 250-500 personas, en la población general. Se transmite de forma autosómica dominante, por lo que el 50% de los descendientes de una persona afectada puede heredar el trastorno (189).

Es muy importante realizar un diagnóstico precoz de la HF debido a la elevada incidencia de ECV prematura, tanto en hombres como en mujeres. Si los pacientes no reciben tratamiento farmacológico, más del 50% de los varones presentará un episodio coronario antes de los 60 años de edad (190). La ECV es la principal causa de mortalidad en estos pacientes (191). Los niveles de colesterol se encuentran elevados desde el nacimiento. En todo adulto con CT \geq 310 mg/dL o C-LDL \geq 190 mg/dL, o que presentan ECV prematura, se debe sospechar una HF. Hay que buscar el antecedente familiar de hipercolesterolemia y ECV prematura de forma dirigida; así como depósitos lipídicos tendinosos y corneales. El diagnóstico se confirma con criterios clínicos (Anexo 7) y, si está disponible, con estudio genético, que es el de certeza (46, 192). En los pacientes con HF no hay que utilizar las tablas para calcular el RCV, ya que se consideran de alto RCV de entrada. El objetivo terapéutico debe ser un C-LDL $<$ 100 mg/dL, y menor de 70 mg/dL cuando hay una ECV o DM2, o bien, una reducción del C-LDL \geq 50% de los valores iniciales (46, 192).

El tratamiento se debe iniciar una vez hecho el diagnóstico, utilizando estatinas potentes en dosis altas (por ejemplo, rosuvastatina 20-40 o atorvastatina 40-80 mg/día), en la mayoría de los casos, combinadas con ezetimibe. A pesar de disponer de tratamientos eficaces, la consecución del objetivo de C-LDL es aún bajo (193).

Recientemente, la FDA y la EMA han aprobado el uso de anticuerpos monoclonales anti PCSK-9 (alirocumab y evolocumab), para los pacientes con HF heterocigota u homocigota, que no consiguen el objetivo de C-LDL, a pesar de estar con el máximo tratamiento tolerado con estatinas potentes y ezetimibe, y en aquellos sujetos con intolerancia a las estatinas. La reducción adicional del C-LDL conseguida es superior al 50%, con un muy buen perfil de seguridad (194).

Los pacientes con **HF homocigota** (enfermedad rara) tienen una respuesta variable y, en general, discreta, con el tratamiento con estatinas y ezetimibe, dependiendo de la mutación causal. Estos pacientes deben ser vistos en centros especializados. La aféresis de C-LDL es el tratamiento de elección, mientras se continúa con el tratamiento de base de la dislipidemia. Recientemente, la FDA y la EMA han aprobado el uso de Lomitapide, un inhibidor selectivo de la MTP (proteína microsomal de transporte de triglicéridos), en los pacientes $>$ 18 años con HF homocigota (195).

Hipercolesterolemia familiar en la niñez

En niños y niñas, el diagnóstico se basa en los niveles de C-LDL y en la historia familiar de hipercolesterolemia, ECV prematura o una prueba genética positiva. Se debe sospechar en presencia de un C-LDL ≥ 190 mg/dL o ≥ 160 mg/dL, si hay historia familiar (195, 196). El inicio del tratamiento farmacológico dependerá de los niveles de colesterol, sexo, historia familiar de enfermedad coronaria prematura y la presencia de otros FRCV, tales como el tabaquismo. Las medidas dietéticas se instauran una vez hecho el diagnóstico y el tratamiento con estatinas puede iniciarse entre los 8 y 10 años de edad. Las estatinas no afectan el desarrollo estatura-ponderal ni gonadal (195-197).

Hiperlipemia familiar combinada (HFC)

La HFC es una dislipidemia muy frecuente (1-2%) y una causa importante de ECV prematura. Se caracteriza por niveles elevados de C-LDL, TG o ambos en varios miembros de la familia. A diferencia de la HF, no existe una prueba genética de confirmación. El objetivo terapéutico de C-LDL es similar al de la HF, pero la respuesta suele ser mejor. El manejo con fármacos hipolipemiantes varía según el fenotipo lipídico. Si los TG son < 500 mg/dL, el objetivo primario es el C-LDL y se deben utilizar estatinas potentes como primera opción. Si no se consigue el objetivo y los TG permanecen elevados, se puede añadir ezetimibe o fibrato, que no sea gemfibrozilo. Por otra parte, si los TG están sobre 500 mg/dL, el objetivo debe ser controlar la hiperTG y luego el C-no HDL, por lo que se debe privilegiar emplear estatinas potentes desde el inicio. La mayoría de los pacientes requerirá tratamiento combinado con algún fibrato, no gemfibrozilo.

En caso de riesgo de pancreatitis, con cifras de TG > 500 -1000 mg/dL se puede asociar un fibrato (excluyendo el gemfibrozilo) (198). En todo tratamiento combinado, el incremento de las dosis de estatinas se debe hacer de forma paulatina y con controles periódicos de las transaminasas. La asociación de estatina con fibrato suele ser bien tolerada si se utilizan dosis bajas de cada uno de los fármacos y se separan las tomas de cada uno.

Hipercolesterolemia poligénica

Es la hipercolesterolemia de causa genética más frecuente y su prevalencia en la población general se estima en un 4%. Se manifiesta a partir de la tercera década de la vida y los antecedentes familiares de hipercolesterolemia son menos frecuentes que en otras formas de hipercolesterolemia genética. Menos del 10-20% de los familiares de primer grado tienen la enfermedad. El CT suele ser de 250-310 mg/dl y no se observan xantomas ni otros estigmas de dislipidemias primarias. El objetivo de C-LDL está determinado por el RCV y las estatinas son los fármacos de elección (188).

4. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2

El SMet se define por la presencia de, al menos, tres de cinco atributos: obesidad abdominal, hiperTG, nivel bajo de C-HDL, HTA y aumento de la glicemia (199). El SMet aumenta el riesgo de desarrollar DM-2 y duplica el riesgo de ECV aterosclerótica (200). La ENS 2016-17 mostró una prevalencia de 40.1% de SMet en la población adulta (30).

La dislipidemia, llamada aterogénica y propia del SMet, se caracteriza por un aumento de los TG \geq 150 mg/dL y una disminución del C-HDL \leq 40 mg/dL en hombres y \leq 50 mg/dL en mujeres. Está relacionada directamente con la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria secundaria a la obesidad (199).

El tratamiento de la dislipidemia propia del SMet, es fundamentalmente no farmacológico. Los cambios en el estilo de vida con dieta saludable, aumento de la actividad física para promover una reducción del sobrepeso y obesidad, y la supresión del hábito tabáquico son muy importantes.

El tratamiento farmacológico se plantea cuando no se logran los objetivos terapéuticos. A pesar de no ser los fármacos más efectivos para controlar la dislipidemia aterogénica, las estatinas son las drogas de primera elección, considerando su capacidad de reducir la incidencia de eventos CV en pacientes con este tipo de alteración. En estos casos, se recomienda usar los niveles de C-no HDL según la estimación del RCV individual (49) como guía terapéutica, dado que estos pacientes habitualmente presentan hiperTG, que determina que se subestimen los niveles de C-LDL. En presencia de una hiperTG moderada, es decir, cuando los niveles de TG están entre 200 y 500 mg/dL, el primer objetivo del tratamiento debe ser el C-no HDL, cuya meta será $<$ 100 mg/dL en pacientes con RCV alto, menor a 130 mg/dL para casos con RCV moderado y menos de 160 mg/dL en el resto de los pacientes. La persistencia de la dislipidemia aterogénica con TG altos y colesterol HDL bajo, a pesar de la implementación de los cambios en el estilo de vida y el uso de estatinas, debe tratarse con una terapia mixta, asociando estatinas con algún fibrato no gemfibrozilo.

La DM2 es una enfermedad metabólica en su origen, pero vascular en sus consecuencias, que se define por la hiperglicemia. Su prevalencia en Chile alcanza al 12.3% de la población adulta (30). Es importante reconocer que, en la historia natural de la DM2, se presentan alteraciones fisiopatológicas durante años antes de que se realice el diagnóstico clínico de la enfermedad. En etapas tempranas, como durante el período de SMet y de prediabetes (glicemia de ayuno alterada y/o intolerancia a la glucosa), ya existe una importante agregación de FRCV. La principal causa de morbilidad, costos en salud y muerte en diabéticos son las ECV, con tasas de mortalidad cercanas al 60%. A partir del año 2014, en Chile, los pacientes con DM2 son considerados como sujetos de alto RCV y requieren de un tratamiento intensivo de todos los FRCV (49, 201).

Las dislipidemias tienen una prevalencia de 40 a 80% en los diabéticos, siendo las más frecuentes la dislipidemia aterogénica (hiperTG con C-HDL bajo y mayor proporción de partículas de LDL pequeñas y densas, que son más aterogénicas), y la dislipidemia mixta (aumento del C-LDL e hiperTG).

Dada la etiopatogenia multifactorial de la patología CV del paciente con DM2, es necesario considerar un manejo múltiple: de la glicemia, de los lípidos, de la PA, la abstención del tabaquismo y eventual uso de antiagregantes plaquetarios. Para esto, existen normas que recomiendan tratar a los diabéticos de manera similar a un paciente coronario no diabético en prevención secundaria, es decir, corresponden a pacientes de alto RCV (49). Este enfrentamiento ha demostrado su eficacia en reducir la morbimortalidad CV (202).

Así, la meta de C-LDL para los pacientes DM2 (y para los DM1 con otro FRCV asociado), es < 70 mg/dL. En caso de hiperTG moderada (150 a 500 mg/dL), el objetivo inicial es obtener un C-no HDL < 100 mg/dL. Para alcanzar esos objetivos, además de las medidas terapéuticas no farmacológicas, en la mayoría de los pacientes diabéticos se debe indicar estatinas. Si con el tratamiento no farmacológico y con estatinas en la dosis máxima tolerada persiste la elevación de los TG y el C-HDL bajo, es posible agregar un fibrato, como fenofibrato (200 mg/día) o ciprofibrato (100 mg/día).

En prevención secundaria de pacientes diabéticos (es decir, aquellos que ya han sufrido algún evento CV), es recomendable iniciar una terapia intensiva con estatinas, independiente del nivel basal de C-LDL (33).

5. Síndrome coronario agudo (SCA)

La administración de estatinas en el SCA tiene 2 objetivos: por un lado, estabilizar la placa aterosclerótica complicada y los fenómenos implicados en ella; por el otro, impedir la progresión de la placa culpable, así como de todas las placas presentes y futuras del árbol coronario y del sistema vascular. Las estatinas han demostrado que, además de reducir el colesterol, tienen un efecto estabilizador de la placa, aumentando el colágeno, reduciendo la activación de los macrófagos, del fibrinógeno plasmático y factores trombogénicos en general. Estos efectos de las estatinas se conocen como 'efectos pleotrópicos', los que no tienen relación directa con la reducción de los niveles del colesterol aterogénico. Los estudios clínicos han demostrado que, en el SCA, las estatinas deben ser usadas precozmente y en dosis altas (21, 37, 203).

Por el contrario, cuando se usan a dosis bajas o moderadas y de forma tardía, se pierde el beneficio (204). Las estatinas que se recomiendan son atorvastatina (40-80 mg), rosuvastatina (20-40 mg) y simvastatina/ezetimibe (40/10 mg). Una dosis menos intensa puede considerarse en pacientes con mayor riesgo de efectos adversos asociados a estatinas como, por ejemplo, adultos mayores o con alteraciones de la función hepática o renal.

Angioplastia coronaria

Un metanálisis de 13 ECA, con más de 3.000 pacientes, demostró que el tratamiento con estatinas previo a una angioplastia coronaria disminuye el riesgo de IAM peri-procedimiento y los eventos adversos a 30 días del procedimiento independientemente si usaban o no estatina previamente. En los pacientes usuarios de estatinas de forma crónica y en los que nunca han usado, se debe considerar sistemáticamente, pre-tratar o cargar con altas dosis de estatinas, antes de una angioplastia coronaria (14, 38).

6. Enfermedad cerebrovascular (ACV/AIT)

Los pacientes que sufren un ACV o un ataque isquémico transitorio (AIT), no solo están en riesgo de nuevos episodios cerebrovasculares, sino, además, de eventos CV mayores, incluido el IAM. El tratamiento con estatinas en el inicio de un AIT, se asocia a una reducción del riesgo de ACV precoz. Sin embargo, el beneficio del tratamiento con estatinas depende de la etiología del ACV, siendo la causa aterotrombótica la que muestra un mayor beneficio. Por el contrario, los pacientes con ACV hemorrágico pueden verse perjudicados. Se recomienda el tratamiento con estatinas en dosis altas, en pacientes que cursan con ACV/AIT (25), y se desaconseja su uso en pacientes ACV de tipo hemorrágico.

7. Enfermedad arterial periférica (EAP) y aneurisma de la aorta abdominal (AAA)

La enfermedad arterial oclusiva de las extremidades inferiores y la enfermedad de las arterias carótidas son ECV ateroscleróticas, equivalentes a la enfermedad coronaria. La estrategia de manejo en este escenario es la prevención CV secundaria y el tratamiento con estatinas independiente de los niveles de C-LDL. Revisiones sistemáticas muestran que, en pacientes con aterosclerosis de las extremidades inferiores, el tratamiento con estatinas, se asocia a una reducción del 20% de eventos CV, junto con una reducción del 14% en mortalidad por cualquier causa, incluso en los que tienen niveles de colesterol normal (205). El tratamiento con estatinas en EAP disminuye el riesgo de eventos CV isquémicos, el deterioro de la claudicación intermitente y mejora la tolerancia al ejercicio.

El AAA se asocia a múltiples FRCV, como el tabaquismo, HTA e hipercolesterolemia, entre otros. Por el contrario, los diabéticos, tienen un riesgo disminuido de AAA (37). Las revisiones sistemáticas, que, en su mayoría, se basan en estudios retrospectivos no aleatorizados, han documentado que no hay evidencias sobre el efecto de las estatinas en la reducción de la morbimortalidad CV peri-operatoria en el AAA. Sin embargo, un metanálisis reciente demostró que el tratamiento con estatinas es eficaz en la prevención del crecimiento de los AAA pequeños (< 55 mm de diámetro) (204). Se debe considerar el tratamiento con estatinas para prevenir la progresión del AAA (25).

8. Insuficiencia cardíaca (IC)

Si se define la utilidad del tratamiento de las dislipidemias en pacientes con IC, lo primero es reconocer que hay distintos grupos de pacientes con diferentes grados de progresión de la enfermedad (Figura 10), que se comportan distinto frente al tratamiento de las dislipidemias. En el estadio A de la IC, se recomienda el uso de terapia hipolipemiante de acuerdo a las patologías y RCV del paciente. En el Estadio B, se considera el uso de estatinas, sobre todo para el manejo de pacientes con cardiopatía coronaria, teniendo en cuenta que este es el principal factor de riesgo para desarrollar IC. En el estadio C, la terapia hipolipemiante con estatinas no ha demostrado beneficios en el pronóstico de los pacientes con IC. Tampoco es perjudicial, por lo que su uso estará supeditado a si hay otra condición que requiera del uso de estos fármacos. Finalmente, en el estadio D no hay evidencia que avale el uso de terapia hipolipemiante para mejorar el pronóstico o la sobrevida de este grupo de pacientes (206, 207).

Figura 10. Estadios de insuficiencia cardíaca (208)

Estadios IC (ACCF/AHA)	
A	Riesgo elevado de IC, pero sin cardiopatía estructural ni sintomatología de IC.
B	Cardiopatía estructural, pero sin síntomas o signos de IC.
C	Cardiopatía estructural y sintomatología previa o actual de IC.
D	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas.

9. Valvulopatías

La esclerosis de la válvula aórtica se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria y mortalidad CV (209). Existe una asociación entre la estenosis aórtica y las concentraciones de C-LDL y Lp(a). Sin embargo, los últimos ECA no han podido demostrar que el tratamiento con estatinas disminuya la progresión de la estenosis aórtica (210-212).

En pacientes con cuadros de HF homocigota, con niveles muy elevados de colesterol, se describe la aparición de calcificaciones a temprana edad, tanto en las arterias coronarias como en la válvula aórtica y el anillo mitral. Esto mismo se ha documentado en pacientes con niveles elevados de Lp(a), quienes presentan una mayor incidencia de estenosis aórtica a edades más tempranas de la vida (213, 214).

10. ERC y trasplante renal

La disminución de la VFG y la albuminuria persistente se asocian a ECV aterosclerótica, de forma independiente a otros FRCV. Asimismo, la mortalidad se duplica y triplica en la etapa 3 y 4, respectivamente, al compararlo con sujetos con función renal normal (215). Debido a esto, los pacientes con ERC en etapa 3b-5 o albuminuria (> 30 mg/g) deben ser categorizados como de alto RCV (49).

La mayoría de los pacientes con ERC en etapa 3-5 tienen dislipidemia mixta con un perfil lipídico altamente aterogénico. En la fase inicial, lo más frecuente es la hiperTG y el C-HDL bajo; sin embargo, a medida que la VFG disminuye, las partículas de LDL se vuelven más pequeñas y densas (37).

Solo las estatinas -con o sin ezetimibe- han demostrado reducir ECV en los pacientes con ERC (216). Un metanálisis de 80 ECA, que incluyó a 51.099 pacientes con ERC en distintas etapas, evaluó los beneficios y los efectos perjudiciales de las estatinas comparado con placebo. Se observó que, en pacientes con ERC, las estatinas disminuyen los eventos CV, la mortalidad CV y por todas las causas. No obstante, este beneficio no se observa en pacientes en diálisis (217). El estudio SHARP comparó simvastatina/ezetimibe (20/10 mg) con placebo en pacientes con ERC en etapa moderada-avanzada, tras un seguimiento de 4.9 años se observó una reducción de eventos CV mayores (218). En resumen, en pacientes con ERC que no se encuentran en diálisis está indicado el uso de estatina o la combinación con ezetimibe (216). Por tanto, no se encuentra indicado iniciar tratamiento con estatina en pacientes que ya se encuentran en diálisis (141, 219). Pese a ello, los pacientes que están en diálisis y son usuarios de estatina deben continuar con el tratamiento, sobre todo si existe ECV aterosclerótica documentada (37).

Los aspectos relacionados a la seguridad del uso de estatinas son relevantes a partir de la etapa 3. Los efectos adversos suelen estar relacionados con interacciones farmacológicas y la dosis de estatina. Por esto, se deben usar las dosis de estatinas que hayan demostrado reducir eventos CV en pacientes con ERC (Tabla 12) (216). No se recomienda perseguir un objetivo de C-LDL en particular, porque esta estrategia significa aumentar la dosis de estatina de forma progresiva, lo que no se ha demostrado que sea seguro (216). Son preferibles las que tienen eliminación predominantemente hepática -tales como la fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina- y es necesario tener mucha precaución con el uso concomitante de otros fármacos que interactúen con el CYP3A4 (216).

En pacientes trasplantados de riñón son muy frecuentes las dislipidemias. Se asocian distintas causas que contribuyen en su desarrollo, tales como como DM, SMet y ERC, así como también fármacos inmunosupresores (37). Se ha visto que, en pacientes trasplantados que usaban estatinas previamente, tienen una menor tasa de eventos CV. A pesar de que la evidencia no es tan contundente en pacientes trasplantados, se deben considerar a las estatinas como los fármacos hipolipemiantes de primera elección (220). Algunos fármacos usados en los pacientes trasplantados, tienen un gran impacto en el metabolismo de las lipoproteínas. Los corticoides se asocian a IR y alteración del metabolismo de los CHO; de igual modo, aumentan los TG y reducen el C-HDL. Por su parte, los inhibidores calcineurínicos (ciclosporina, sirolimus y tacrolimus) aumentan los niveles de C-LDL. Este grupo de fármacos tiene importantes interacciones farmacológicas, pudiendo aumentar los niveles plasmáticos de estatinas y, en consecuencia, el riesgo de miopatía. Evitar usar atorvastatina, simvastatina y lovastatina. Aquellas con menor riesgo de interacción son pitavastatina o rosuvastatina (146). Es necesario iniciar a dosis bajas, así como aumentar paulatinamente y con precaución ante posibles interacciones. En pacientes que no toleren aumentar dosis de estatina, se puede asociar ezetimibe. Por su parte, los fibratos, no están recomendados en pacientes que usan inhibidores calcineurínicos por el riesgo de miopatía (37).

Tabla 12. Dosis de estatina recomendada en ERC (216)

Dosis de estatinas en ERC etapa 3-5	
Lovastatina	No recomendada
Fluvastatina	80 mg
Atorvastatina	20 mg
Rosuvastatina	10 mg
Simvastatina-Ezetimibe	20 mg/10 mg
Pravastatina	40 mg
Simvastatina	40 mg
Pitavastatina	2 mg

11. Infección por VIH

La infección por VIH produce una enfermedad crónica asociada a dislipidemia, IR y lipodistrofia, que pueden empeorar con la TARV combinada, especialmente con los inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de la transcriptasa reversa de tipo nucleosídico (ITRN). Todo ello, condiciona un mayor riesgo de SMet, DM2 y ECV (221).

En estos pacientes, la prevalencia de dislipidemias es de 50-80%. Se presentan casos con hiperTG y C-HDL bajo y otros con hipercolesterolemia aislada. Son secundarias a múltiples factores como alteraciones metabólicas de los adipocitos, esteatosis hepática, aumento de la producción de VLDL y un estado inflamatorio crónico.

El tratamiento debe considerar ajustes en el estilo de vida y puede considerar el uso TARV con un menor efecto hiperlipemiante (222). Las estatinas (excepto simvastatina) son los fármacos de primera elección por su efecto hipolipemiante y sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Se recomienda usarlas en dosis menores y crecientes, con monitorización cercana por las interacciones con el CYP3A4 (223). También, se puede asociar ezetimibe para mejorar el C-LDL y fibratos -como el fenofibrato- si existe hiperTG y C-HDL bajo. Sin embargo, no existe evidencia de que el tratamiento de las dislipidemias y del uso de estatinas disminuya los eventos CV en estos pacientes.

12. Enfermedades psiquiátricas

Las enfermedades psiquiátricas, tales como la depresión y la EQZ, se asocian a diversos trastornos metabólicos (224). Aunque ello puede ocurrir desde el inicio de la enfermedad, la mayor incidencia se observa relacionada a la terapia antipsicótica. Los fármacos antipsicóticos -particularmente, los atípicos o de segunda generación- pueden producir aumento de peso, resistencia a la insulina, SMet, dislipidemias y DM2. Con mayor frecuencia, esto se observa en pacientes tratados con clozapina y olanzapina y, en menor grado, con risperidona y quetiapina (225). Generalmente, las dislipidemias son mixtas con aumento de TG y C-LDL, asociado a niveles bajos de C-HDL. El tratamiento de las dislipidemias debe incluir medidas para corregir la obesidad, así como evaluar y modificar la terapia antipsicótica en la medida de lo posible. Si persisten las alteraciones lipídicas, entonces se deben indicar drogas hipolipemiantes con los mismos objetivos terapéuticos propuestos para sujetos sin patología psiquiátrica (226).

XVI. ANEXOS

- Anexo 1.** Niveles óptimos de lípidos en niños, niñas y adolescentes.
- Anexo 2.** Fármacos inhibidores e inductores del CYP3A4.
- Anexo 3.** Resumen diagnóstico dislipidemias.
- Anexo 4.** Composición dieta Portfolio.
- Anexo 5.** Etapa del cambio y acciones posibles.
- Anexo 6.** Causas de mialgias.
- Anexo 7.** Criterios holandeses para el diagnóstico de HF.

Anexo 1. Niveles óptimos de lípidos en niños, niñas y adolescentes (33)

Nivel lipídico		Aceptable	Limítrofe	Anormal
CT		< 170	170-199	≥ 200
C-LDL		< 110	110-129	≥ 130
C-no HDL		< 120	120-144	≥ 145
TG	0-9 años	< 75	75-99	≥ 100
	10-19 años	< 90	90-129	≥ 130
C-HDL		> 45	40-45	< 40

Anexo 2. Fármacos que pueden hacer interacciones con las estatinas

Inhibidores e inductores del CYP3A4			
Inhibidores		Inductores	
Potentes	Moderados	Potentes	Moderados
Atazanavir	Amiodarona	Carbamazepina	Bosentan
Boceprevir	Aprepitant	Enzalutamida	Dabrafenib
Ceritinib	Cimetidina	Lumacaftor	Dexametasona
Claritomicina	Conivaptan	Mitotane	Efavirenz
Darunavir	Ciclosporina	Fenobarbital	Etravirina
Indinavir	Diltiazem	Fenitoína	Hierba de San Juan
Itraconazol	Verapamilo	Primidona	
Ketoconazol	Dronedarona	Rifampicina	
Lopinavir	Fluconazol	Rifapentina	
Mifepristone	Jugo de pomelo	Rifabutina	
Nefazodona	Imatinib		
Nelfinavir	Eritromicina		
Ritonavir	Nilotinib		
Posaconazol	Crizotinib		
Saquinavir			
Telaprevir			
Telitromicina			
Voriconazol			

Anexo 3. Resumen diagnóstico dislipidemias (33)

Diagnóstico Fenotípico	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia Dislipidemia mixta HDL bajo		
Diagnóstico etiopatogénico	DLP genéticas	Hipercolesterolemias	HF
		Hipertrigliceridemia	HiperTG familiar
		Dislipidemia mixta	Disbetalipoproteinemia
		HDL bajo	Enfermedad de Tangier
	DLP secundaria	Patologías	Obesidad, SMet, DM
			ERC, síndrome nefrótico
			Síndrome colestásico
			Hipotiroidismo
		Ambiente	Dieta y sedentarismo
			TBQ y alcohol
Fármacos			
DLP mixtas			
Determinación del RCV	El RCV define el objetivo terapéutico de C-LDL y C-no HDL.		

Anexo 4. Componentes dieta *Portfolio* (104)

Dieta Portfolio		
Componente dietario	Ejemplos	Recomendación por cada 1000 Kcal.
Fitoesteroles	Margarinas enriquecidas	0.94 Kg
Fibra soluble	Avena, cebada, legumbres	9.8 Kg
Proteína vegetal	Leche de soya, tofu, carne de soya, legumbres	22.5 gr
Frutos secos	Nueces y maní	22.5 gr

Anexo 5. Etapa del cambio y acciones posibles

Etapa del Cambio	Características	Acciones Posibles
Precontemplativa	Aún no se encuentra preparado para el cambio	Informar sobre las consecuencias de hábitos de salud poco saludables. Conversar sobre pros y contras, usar material educativo impreso, realizar ejercicios de automonitoreo (ej. cuanto está fumando).
Contemplativa	Comienzan a pensar en el cambio	
Preparación	Está listo para hacer los cambios	Resolver dudas, entregar planes de acción, realizar intervenciones guiadas por metas.
Acción	Implementación del plan para realizar el cambio	
Mantención	Cambios conductuales mantenidos en el tiempo	Control cada 6 meses, buscar predisponentes de hábitos poco saludables
Recaída	Retroceso a la conducta previa	

Anexo 6. Causas de mialgias

Causas de Mialgias		
Difusas	Infecciones	Viral (Influenza, VIH, VHC, rubéola)
		Bacteriana (Endocarditis infecciosa)
		Parásitos (Triquinosis)
	Síndromes dolorosos no inflamatorios	Fibromialgia
		Síndrome fatiga crónica
	Enfermedades del tejido conectivo y autoinflammatorias	Polimialgia reumática
		Polimiositis/dermatomiositis
		Artritis reumatoide
		Lupus eritematoso sistémico
		Espondiloartropatías
		Vasculitis
		Fiebre mediterranea familiar
	Metabólicas	Osteomalacia
		Miopatía metabólica
		Escorbuto
	Endocrinológicas	Hipotiroidismo
		Insuficiencia suprarrenal
	Fármacos	Estatinas, fibratos, bifosfonatos, inhibidores de la aromatasa, suspensión brusca ISRS de vida media corta (paroxetina, venlafaxina)
	Psiquiátricas	Alteraciones del ánimo Trastornos conversivos
	Localidades	Ejercicio extenuante
Trauma		
Piomiositis		
Síndrome miofacial		
Infarto muscular		
Síndrome compartimental		

Anexo 7. Criterios de la red de clínica de lípidos holandesas para el diagnóstico de HF (195)

Criterios Diagnósticos HF			Puntos
Antecedentes Familiares	Familiar de primer grado	Con enfermedad coronaria o vascular prematura* y/o con niveles de C-LDL > 210 mg/dl	1
		Con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o Familiar < de 18 años con C-LDL > 150 mg/dl	2
Antecedentes personales	Enfermedad coronaria prematura*		2
	Enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura*		1
Examen físico	Xantomas tendinosos		6
	Arco corneal < 45 años		4
Laboratorio	C-LDL	≥ 330 mg/dl	8
		250 - 329 mg/dl	5
		190 - 249 mg/dl	3
		155 - 189 mg/dl	1
	Análisis genético	Mutación funcional en el gen LDLR, APOV o PCSK9	8

* Hombres < 55 y mujeres < 60 años

Diagnóstico de HF	
Certeza	≥ 8 puntos
Probable	6-7 puntos
Posible	3-5 puntos

XVII. REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Enfoque de riesgo para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, Consenso. In: Transmisibles En, editor. 2014.
2. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Orientación Técnica (OT) Programa de Salud Cardiovascular (PSCV). 2017.
3. Organization WH. Global Health Observatory (GHO) data [Available from: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/].
4. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256(20):2823-8.
5. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *N Engl J Med*. 1976;294(25):1386-90.
6. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel m. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):29-60.
7. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251(3):351-64.
8. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1990;323(16):1112-9.
9. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, 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(20):1301-7.
11. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*. 1998;129(9):681-9.
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, 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(20):1615-22.
13. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study G. 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(19):1349-57.
14. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8.

15. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
16. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(24):3215-22.
17. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
18. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.
19. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2024-31.
20. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
21. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307-16.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
23. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, 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(19):2437-45.
24. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
25. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405-10.
26. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-59.
27. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melandar M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572-80.

28. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
29. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *Bmj*. 2009;338:b92.
30. Ministerio de salud Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. 2017.
31. Chile MdSGd. Encuesta Nacional de salud ENS Chile 2009-2010 2010 [Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>].
32. Neira V V, Potthoff N M, Quiñiñir S L, López R G, Stockins F B, Castillo B C, et al. Logro de metas de prevención secundaria, prescripción farmacológica y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad coronaria. *Rev Med Chil*. 2013;141:870-8.
33. Arteaga A MA, Rigotti A, Cortes V. Manual de Dislipidemias. Metabolismo y clínica. Santiago de Chile: Editorial Mediterraneo; 2016. 192 p.
34. Draznin B ES, Turner H, Wass J. Oxford American Handbook of Endocrinology and Diabetes. New York: Oxford University Press; 2011. 660 p.
35. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-69.
36. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-82.
37. Authors/Task Force M, Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
38. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, 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. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
39. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Bougatsos C, Jeanne TL. Screening for Dyslipidemia in Younger Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;165(8):560-4.
40. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.

41. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
42. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Examen de Medicina Preventiva (EMPA), Guía AUGE 2013.
43. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Jr., et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;316(6):625-33.
44. Belamarich PF. Counterpoint: The evidence does not support universal screening and treatment in children. *J Clin Lipidol.* 2015;9(5 Suppl):S101-6.
45. Gillman MW, Daniels SR. Is universal pediatric lipid screening justified? *JAMA.* 2012;307(3):259-60.
46. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimon L, Diaz-Diaz JL, et al. [Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: consensus document]. *Aten Primaria.* 2015;47(1):56-65.
47. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf.* 2001;24(6):443-56.
48. N KABRJPS. Lipid Disorders. In: Ashar B MR, Sisson S, editor. *The Johns Hopkins Internal Medicine Board Review: Elsevier - Health Sciences Division*; 2015.
49. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares. 2014.
50. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
51. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87.
52. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701.
53. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):427-36.
54. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 2001;161(11):1413-9.

55. Farwell WR, Sesso HD, Buring JE, Gaziano JM. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for a first nonfatal myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005;96(8):1129-34.
56. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(10):1363-8.
57. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol.* 2012;110(10):1468-76.
58. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(12):1302-9.
59. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(3):553-9.
60. Corsetti JP, Zareba W, Moss AJ, Sparks CE. Apolipoprotein B determines risk for recurrent coronary events in postinfarction patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2004;177(2):367-73.
61. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet.* 2001;358(9298):2026-33.
62. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis.* 2012;225(2):444-9.
63. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, 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(3):337-45.
64. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 1989;79(1):8-15.
65. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
66. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1345-61.
67. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(6):517-23.

68. Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-67.
69. Guyton JR, Blazing MA, Hagar J, Kashyap ML, Knopp RH, McKenney JM, et al. Extended-release niacin vs gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Niaspan-Gemfibrozil Study Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1177-84.
70. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lesperance J, Heinonen TM, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(15):1675-82.
71. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1505-15.
72. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-42.
73. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-99.
74. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309-16.
75. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(1):2-14.
76. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1996;77(14):1179-84.
77. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 1998;97(11):1029-36.
78. Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol*. 2001;153(5):490-9.
79. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.
80. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2007;357(10):1009-17.
81. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014;349:g4379.
82. Handelsman Y, Shapiro MD. Triglycerides, Atherosclerosis, and Cardiovascular Outcome Studies: Focus on Omega-3 Fatty Acids. *Endocr Pract*. 2017;23(1):100-12.
83. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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(9753):1670-81.

84. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94.
85. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*. 2000;343(1):16-22.
86. Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM, Spiegelman D, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. *JAMA*. 2011;306(1):62-9.
87. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2014;113(12):1933-40.
88. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation*. 2006;114(2):160-7.
89. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S76-S99.
90. Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(1):20-6.
91. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6 Suppl):S1-122 e1.
92. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1189-96.
93. Echeverria G, McGee EE, Urquiaga I, Jimenez P, D'Acuna S, Villarroel L, et al. Inverse Associations between a Locally Validated Mediterranean Diet Index, Overweight/Obesity, and Metabolic Syndrome in Chilean Adults. *Nutrients*. 2017;9(8).
94. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299-313.
95. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
96. Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):1-10.
97. Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1752-60.
98. Martinez-Gonzalez MA, Martin-Calvo N. Mediterranean diet and life expectancy; beyond olive oil, fruits, and vegetables. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):401-7.

99. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-24.
100. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113(1):1-15.
101. Kwok CS, Umar S, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Vegetarian diet, Seventh Day Adventists and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):680-6.
102. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1777-83.
103. Barnard ND, Scialli AR, Bertron P, Hurlock D, Edmonds K, Talev L. Effectiveness of a low-fat vegetarian diet in altering serum lipids in healthy premenopausal women. *Am J Cardiol*. 2000;85(8):969-72.
104. Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B, Kendall CW, Faulkner D, Cermakova L, et al. Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;306(8):831-9.
105. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA*. 2003;290(4):502-10.
106. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):320-8.
107. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(5):1146-55.
108. Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, Lichtenstein AH, Rudel LL, Maki KC, et al. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):216-34.
109. Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, Kaden VN, Geiger CJ, Dicklin MR. Corn oil improves the plasma lipoprotein lipid profile compared with extra-virgin olive oil consumption in men and women with elevated cholesterol: results from a randomized controlled feeding trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(1):49-57.
110. Ismail SR, Maarof SK, Siedar Ali S, Ali A. Systematic review of palm oil consumption and the risk of cardiovascular disease. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193533.
111. Sun Y, Neelakantan N, Wu Y, Lote-Oke R, Pan A, van Dam RM. Palm Oil Consumption Increases LDL Cholesterol Compared with Vegetable Oils Low in Saturated Fat in a Meta-Analysis of Clinical Trials. *The Journal of nutrition*. 2015;145(7):1549-58.
112. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):276-94.

113. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*. 1997;314(7074):112-7.
114. Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, Holleran S, Tall AR, Rumsey SC, et al. A dose-response study of the effects of dietary cholesterol on fasting and postprandial lipid and lipoprotein metabolism in healthy young men. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(4):576-86.
115. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary Cholesterol and Plasma Lipoprotein Profiles: Randomized-Controlled Trials. *Curr Nutr Rep*. 2013;2(4):274-82.
116. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(6):1747-64.
117. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, He K. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):146-59.
118. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1281-98.
119. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr*. 2013;52(1):153-60.
120. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*. 1995;333(5):276-82.
121. Valenzuela B R, Tapia O G, González E M, Valenzuela B A. ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 (EPA Y DHA) Y SU APLICACIÓN EN DIVERSAS SITUACIONES CLÍNICAS. *Revista chilena de nutrición*. 2011;38:356-67.
122. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296(15):1885-99.
123. Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, et al. alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1262-73.
124. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: Meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiology*. 2018.
125. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090-8.
126. Investigators OT, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):309-18.
127. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398-406.
128. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006;174(6):801-9.

129. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2453-60.
130. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):999-1008.
131. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep.* 2014;13(4):253-9.
132. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002;22(6):385-98.
133. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns--does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J.* 2012;164(1):117-24.
134. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9798):1244-53.
135. Thompson PD. The cardiovascular complications of vigorous physical activity. *Arch Intern Med.* 1996;156(20):2297-302.
136. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Recomendaciones actividad física para personas con comorbilidades. 2017.
137. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003;37(4):283-90.
138. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 1998;81(4a):66b-9b.
139. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):CD004816.
140. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2021-31.
141. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-407.
142. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248-61.
143. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, 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(17):1012-22.
144. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-14.

145. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S58-71.
146. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP, The National Lipid Association's Safety Task F. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S30-46.
147. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardio-vasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):390-9.
148. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127(1):96-103.
149. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734-47.
150. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert P. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):77C-81C.
151. Ong KL, Barter PJ, Waters DD. Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. *Am Heart J*. 2014;167(4):421-8.
152. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106(15):1943-8.
153. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
154. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1108-18.
155. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380(9858):2007-17.
156. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531-40.
157. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2344-53.
158. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1891-900.
159. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.

160. Steg G SG, Szarek M, et al ; on behalf of the ODYSSEY OUTCOMES Investigators and Committees,. The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome. . Presented at the American College of Cardiology, 67th Scientific Sessions 10-03-2018 United States.
161. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids in health and disease*. 2011;10:157.
162. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation*. 1992;86(3):839-48.
163. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-45.
164. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(6):410-8.
165. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(2):267-72.
166. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.
167. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
168. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-e95.
169. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231(4):360-81.
170. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585-90.
171. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(6A):3C-18C.
172. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(6):474-83.
173. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-22.

174. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371(3):203-12.
175. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1217-27.
176. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolcpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care*. 2009;15(10):689-95.
177. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care*. 2010;16(6):459-66.
178. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-30.
179. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, Wilson PWF, Gluckman TJ, Blumenthal RS, 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(13):1361-8.
180. Gravina CF, Bertolami M, Rodrigues GH. Dyslipidemia: evidence of efficacy of the pharmacological and non-pharmacological treatment in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2012;9(2):83-90.
181. Toth PP. Treatment of Dyslipidemia in Elderly Patients With Coronary Heart Disease: There Are Miles to Go Before We Sleep. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1873-5.
182. Hamilton-Craig I, Colquhoun D, Kostner K, Woodhouse S, d'Emden M. Lipid-modifying therapy in the elderly. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:251-63.
183. Morales C, Royuela M. [Therapeutic Strategies. Cardiovascular risk and dyslipidemia in elderly and women]. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25(3):146-50.
184. Kostis WJ. Absolute risk reduction due to statin use according to sex. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1580.
185. Wild R, Weedin EA, Gill EA. Women's Health Considerations for Lipid Management. *Cardiology clinics*. 2015;33(2):217-31.
186. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.
187. Phan BA, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int J Womens Health*. 2014;6:185-94.
188. Mantilla Morató T, Alonso R, Mata P. Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias familiares. *Aten Primaria*. 2004;34(10):557-64.
189. Goldstein JL, Brown MS. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. 6338 p.
190. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2(7635):1380-2.

191. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis*. 1999;142(1):105-12.
192. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
193. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muniz O, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1278-85.
194. Hartgers ML, Defesche JC, Langslet G, Hopkins PN, Kastelein JJP, Baccara-Dinet MT, et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):390-6.e8.
195. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
196. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
197. BARJA Y S, CORDERO B ML, BAEZA L C, HODGSON B MI. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes: Recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85:367-77.
198. Mata P, Alonso R, Ruiz-Garcia A, Diaz-Diaz JL, Gonzalez N, Gijon-Conde T, et al. [Familial combined hyperlipidemia: consensus document]. *Aten Primaria*. 2014;46(8):440-6.
199. Moreno M IV, Arteaga A Síndrome Metabólico. In: Maiz A AA, Serrano V, editor. *Manual de Diabetes Mellitus Diagnóstico y Tratamiento: Editorial Mediterraneo*; 2014. p. 314.
200. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(7):635-43.
201. Serrano V AA. Diabetes mellitus y patología cardiovascular. In: Maiz A AA, Serrano V, editor. *Manual de Diabetes Mellitus Diagnóstico y Tratamiento Editorial Mediterraneo*; 2014. p. 314.
202. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
203. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):Cd000123.
204. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J*. 2004;148(1):e2.

205. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T, Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(3):287-92.
206. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
207. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52.
208. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Guía de práctica clínica de Insuficiencia cardíaca. 2015.
209. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Genereux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation.* 2016;134(22):1766-84.
210. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, Investigators A. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 2010;121(2):306-14.
211. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2389-97.
212. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1343-56.
213. Ten Kate GR, Bos S, Dedic A, Neefjes LA, Kurata A, Langendonk JG, et al. Increased Aortic Valve Calcification in Familial Hypercholesterolemia: Prevalence, Extent, and Associated Risk Factors. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(24):2687-95.
214. Vongpromek R, Bos S, Ten Kate GJ, Yahya R, Verhoeven AJ, de Feyter PJ, et al. Lipoprotein(a) levels are associated with aortic valve calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *J Intern Med.* 2015;278(2):166-73.
215. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339-52.
216. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-9.
217. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):263-75.

218. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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(9784):2181-92.
219. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353(3):238-48.
220. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):Cd005019.
221. Husain NE, Ahmed MH. Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*. 2015;7:1-10.
222. da Cunha J, Maselli LM, Stern AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol*. 2015;4(2):56-77.
223. Eckard AR, McComsey GA. The role of statins in the setting of HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(3):305-12.
224. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(2):306-18.
225. Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R, Jacob R. Metabolic complications of schizophrenia and anti-psychotic medications--an updated review. *East Asian archives of psychiatry : official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi : Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*. 2013;23(1):21-8.
226. Kemp DE. Managing the side effects associated with commonly used treatments for bipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2014;169 Suppl 1:S34-44.