



El legado científico y el papel actual de la atorvastatina en el manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Alcocer Díaz-Barreiro L¹, Solache-Ortiz G², Aldrete-Velasco J³

Resumen

Durante mucho tiempo, los esfuerzos para disminuir el riesgo cardiovascular en los adultos se centraron en el intento de reducir tanto como fuese posible las concentraciones plasmáticas de colesterol 6, LDL (c-LDL). Hasta muy recientemente se concluyó que en los estudios clínicos de medicamentos con acción en los lípidos circulantes no existía evidencia directa que permitiera determinar cuál es la mejor meta de c-LDL para la disminución del riesgo cardiovascular y tampoco se concedió importancia suficiente a los eventos adversos de las diferentes combinaciones farmacológicas recomendadas para el logro de las concentraciones de c-LDL más bajas posibles. El análisis exhaustivo realizado para la actualización del Programa para el Control del Colesterol en el Adulto de Estados Unidos (NCEP-ATP-III), que comprendió una gran cantidad de estudios controlados con distribución al azar, permitió en 2013 la postulación de un nuevo paradigma de tratamiento que abandona el concepto de metas determinadas de c-LDL y que insiste en la importancia de las modificaciones favorables en el estilo de vida, además de que recomienda la administración preferencial de estatinas, en tipos y dosis fijas, debido a que un importante volumen de evidencia ha demostrado que estos agentes atenúan la progresión de la aterosclerosis coronaria y promueven la regresión de ésta, con lo que disminuyen significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en la prevención primaria y en la secundaria. En este nuevo paradigma terapéutico fue posible también la identificación de los grupos de pacientes que pueden beneficiarse con la administración de estatinas. En consensos y guías más recientes, algunas asociaciones sostienen la necesidad de lograr ciertas metas de cLDL de acuerdo con el riesgo, pero mantienen a las estatinas como el pilar del tratamiento, solas o en combinación con ezetimiba o con antagonistas de la convertasa de proproteínas subtilisin/kexina de tipo 9 (PCSK9: *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). En este artículo se revisa la evidencia clínica relativa a la administración de atorvastatina, que en gran medida permitió el desarrollo del nuevo paradigma de manejo del riesgo cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: Atorvastatina; colesterol LDL (c-LDL); dislipidemias; inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas; hipercolesterolemia.

¹ Cardiólogo, Maestro en Salud Pública, certificado por la Inter-American Society of Hypertension. Director General, Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular, Presidente de Inter-American Society of Hypertension.

² Cardiólogo ecocardiográfo. Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital General de San Juan del Río, SESEQ. Director Médico e Investigador Principal en Cardiometabólica de San Juan del Río, Qro.

³ Médico internista colegiado, editor e investigador clínico en Paracelsus, SA de CV.

Recibido: 15 de mayo 2017

Aceptado: septiembre 2017

Correspondencia

Dr. Luis Alcocer
alcocerdb@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alcocer Díaz-Barreiro L, Solache-Ortiz G, Aldrete-Velasco J. El legado científico y el papel actual de la atorvastatina en el manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):57-71.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1451>

Med Int Méx. 2018 January;34(1):57-71.

The scientific legacy and the current role of atorvastatin in the management of risk of atherosclerotic cardiovascular disease.

Alcocer Díaz-Barreiro L¹, Solache-Ortiz G², Aldrete-Velasco J³

Abstract

For a long time, efforts to reduce cardiovascular risk in adults focused on the attempt to reduce plasmatic LDL cholesterol (LDLc) levels as much as possible. Until very recently, it was concluded that in clinical studies of drugs with action on circulating lipids, there was no direct evidence to determine the best LDLc target for cardiovascular risk reduction, and that adverse events, or the almost absent demonstration of impact on hard outcomes of the different pharmacological combinations recommended for the achievement of the lowest possible LDLc concentrations, were not considered. The comprehensive analysis for the update of NCEP-ATP-III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III), which included a large number of controlled and randomized trials, allowed in 2013 the postulation of a new treatment paradigm, which leaves the concept of specific goals of LDLc and postulates the importance of favorable lifestyle modifications and which commends the preferential use of statins, fixed doses and type, because a large volume of evidence has shown that these agents attenuate the progression of coronary atherosclerosis and promote the regression of this, which significantly decrease cardiovascular morbidity and mortality in both primary and secondary prevention. In this new therapeutic paradigm, it was also possible to identify the groups of patients that can benefit from the use of statins. In more recent consensuses and guidelines, some associations support the need to achieve risk-adjusted LDLc, but keep statins as the mainstay of treatment, alone or in combination with ezetimibe or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) antagonists. This article reviews the clinical evidence regarding the use of atorvastatin, which allowed the development of the new cardiovascular risk management paradigm.

KEYWORDS: Atorvastatin; Cholesterol, LDL (LDLc); Dyslipidemias; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Hypercholesterolemia.



ANTECEDENTES

Las concentraciones plasmáticas de colesterol y la enfermedad cardiovascular: una perspectiva histórica

Los estudios realizados entre 1932 y 1959 con distintas poblaciones de pacientes provenientes de diferentes zonas geográficas sugirieron fuertemente la existencia de una relación continua entre la calidad de la dieta, las altas concentraciones plasmáticas de colesterol y el incremento en la mortalidad por enfermedad coronaria.¹ En 1952, los primeros resultados del *Framingham Heart Study*, iniciado en 1948 y en curso aún en nuestros días, mostraron que la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial son “factores que influyen de modo importante” en la aparición de infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular, concepto demostrado fehacientemente por el propio Estudio de Framingham en 1957.¹

En 1961, los investigadores participantes en el Estudio de Framingham acuñaron el término *factor de riesgo* –de tan amplio uso en la bibliografía médica de nuestro tiempo–, en tanto elemento o característica mensurable que tiene una relación causal con el aumento en la frecuencia de una enfermedad y que constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad. El uso de este término permitió definir formalmente a la hipercolesterolemia y a la hipertensión arterial como *factores de riesgo* de la aparición de enfermedad cardiovascular,¹ aunque en 1971 los resultados obtenidos con la segunda generación de los participantes originales en el Estudio de Framingham (*Framingham Offspring Study Sample*) hicieron factible la postulación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular hoy considerados “clásicos”:²

- *Factores de riesgo mayores que se usan para el cálculo de riesgo en las diferentes tablas derivadas del Estudio de*

Framingham: tabaquismo, hipertensión arterial, altas concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT), concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), bajas concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), diabetes mellitus, pacientes de edad avanzada.

- *Factores de riesgo importantes que no se usan para el cálculo de riesgo en las diferentes tablas derivadas del Estudio de Framingham*: obesidad, sedentarismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, hipertrigliceridemia, concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteína A (LpA).

En la actualidad, la mortalidad por enfermedad cardiovascular afecta anualmente a más de 17.5 millones de personas en el mundo –y en México la mortalidad por causas cardiovasculares se traduce en la muerte prematura de más de 42,000 personas cada año^{3,4}– el hecho de que la enfermedad cardiovascular se haya mantenido durante décadas como causa principal de morbilidad y mortalidad en todo el mundo explica la importancia que en el transcurso de ese lapso se ha dado al manejo de los lípidos circulantes, en vista de que un importante volumen de evidencia ha demostrado que este manejo reduce significativamente el riesgo cardiovascular.^{5,6}

Debido a que entre 1966 y 1979 pudo comprobarse que las lipoproteínas de tipo LDL constituyen el principal medio de transporte sérico del colesterol –y, además, que el c-LDL contribuye a la aterosclerosis dada su capacidad para infiltrar los espacios subendoteliales de las arterias–, se estableció que la elevación en las concentraciones plasmáticas de c-LDL es un marcador útil para predecir la enfermedad cardiovascular.^{1,5} Como resultado de este enfoque, durante prácticamente un cuarto de siglo (1988

a 2013) el manejo tendiente a la disminución del riesgo cardiovascular se centró en el intento de proporcionar al paciente un control óptimo de sus concentraciones plasmáticas de c-LDL, de acuerdo con su riesgo (**Cuadro 1**).⁷

Papel de las estatinas en el nuevo paradigma para el manejo del riesgo cardiovascular

Incluso antes de que el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) publicaran a finales de 2013 sus guías para el manejo del colesterol plasmático tendiente a la reducción del riesgo cardiovascular aterosclerótico en pacientes adultos⁸ –estas guías (ACC/AHA-2013) se comentarán en párrafos posteriores–, las guías conjuntas de la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) habían reconocido en 2011 que, en estudios de gran escala, quedó demostrado

que las estatinas disminuyen significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en prevención primaria y secundaria, además de que atenúan la progresión de la aterosclerosis coronaria y promueven la regresión de ésta.⁹

En 2015, a dos años de la publicación de las Guías ACC/AHA-2013, la *National Lipid Association* (NLA) estableció en sus recomendaciones que, en pacientes que requieren tratamiento hipolipemiante, el tratamiento farmacológico basado en estatinas es la estrategia primaria y de elección para la disminución de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, porque las estatinas reducen las concentraciones de colesterol aterogénico y de lipoproteína apo B (ApoB), disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes hipertrigliceridémicos, y su administración –tal como ha quedado patente en los estudios clínicos controlados

Cuadro 1. Evolución de las guías para el manejo del riesgo cardiovascular (RCV) en función del control de las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)⁷

Guía	Periodo de vigencia	Objetivos
NCEP-ATP-I	1988 a 1992	<ul style="list-style-type: none"> • Enfoque en prevención primaria • cLDL< 130 mg/dL
NCEP-ATP-II	1993 a 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Enfoque en prevención secundaria • cLDL< 100 mg/dL • Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> ▲ c-HDL< 35 mg/dL ▲ TGC > 300 mg/dL
NCEP-ATP-III	2001 a 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo global basado en los resultados del Estudio de Framingham • Cifras meta de c-LDL en función del riesgo • Recomendaciones con insistencia en la modificación del estilo de vida • Redefinición del efecto del síndrome metabólico • Criterios relativos a los valores de c-no-HDL
NCEP-ATP-III (actualizado)	2004 a 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de los grados de riesgo • Inicio simultáneo de modificaciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico en pacientes con riesgo cardiovascular alto a muy alto • Umbral mínimo de beneficio: descenso de 30% o ≥ 18 mg/dL en los valores de c-LDL
ACC-AHA	2006 a 2013	<ul style="list-style-type: none"> • cLDL< 100 mg/dL –preferentemente, c-LDL< 70 mg/dL–en todo paciente con enfermedad coronaria y factores de riesgo adicionales • Tratamiento para todo paciente con c-LDL > 100 mg/dL

NCEP-ATP: *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel*; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TGC: triglicéridos; c-no-HDL: colesterol no-HDL; ACC: *American College of Cardiology*; AHA: *American Heart Association*.



(ECC)—implica que, por cada reducción de 1% en las concentraciones plasmáticas de c-LDL lograda mediante estatinas, sobreviene la correspondiente disminución de ~1% en el riesgo cardiovascular.¹⁰

En nuestro país, desde 2012, la *Norma Oficial Mexicana NOM037SSA22012, para prevención, tratamiento y control de las dislipidemias* recomendó la administración de estatinas en los términos indicados en el **Cuadro 2.**¹¹

- *Las Guías ACC/AHA-2013 y el cambio de paradigma para el manejo del riesgo cardiovascular.* Hasta antes de 2013, se sostuvo con firmeza que cuanto mayores fuesen las concentraciones basales de c-LDL, mayor sería el riesgo cardiovascular y, en contraparte, que cuanto menores fuesen las concentraciones plasmáticas de c-LDL logradas con el tratamiento hipolipemiante, serían más favorables los resultados del mismo. Al tomar como base esta doble premisa, el manejo del riesgo cardiovascular se enfocó hasta

antes de ese año en cuantificar con exactitud el perfil lipídico del paciente, para a continuación calcular su riesgo cardiovascular a 10 años y finalmente intentar la reducción en las concentraciones de c-LDL hasta un mínimo preestablecido de acuerdo con el riesgo cardiovascular atribuido a cada paciente.⁷

El panel de expertos que elaboró las Guías ACC/AHA-2013 decidió por consenso abandonar tal paradigma de manejo del riesgo cardiovascular tomando como fundamento los siguientes motivos:^{7,8}

- La mayor parte de los estudios clínicos controlados realizados con grandes poblaciones de pacientes no se diseñó para determinar las diferencias en las complicaciones asociadas con el logro de diferentes cifras meta de c-LDL; dado que las únicas comparaciones identificadas se basaron en titulaciones de dosis de estatinas (dosis altas vs dosis bajas), no fue posible en los estudios clínicos controlados evaluados determinar cuál sería la mejor meta de c-

Cuadro 2. Recomendaciones para la administración de estatinas en la Norma Oficial Mexicana NOM037SSA22012, para prevención, tratamiento y control de las dislipidemias (2012)¹¹

Apartado de la NOM	Recomendaciones
8.3.2.1.2	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con síndrome coronario es necesario el inicio inmediato del tratamiento farmacológico con dosis altas de estatina, teniendo como metas terapéuticas un c-LDL< 70 mg/dL y PCRAs < 2 mg/L
8.3.2.1.3	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes que serán sometidos a intervención coronaria percutánea, es ideal iniciar el tratamiento farmacológico con estatinas por lo menos 24 horas antes de la intervención
9.1.1	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes con hipertensión arterial y otros factores de riesgo asociados obtienen beneficio sustancial del tratamiento con estatinas, aunque sus concentraciones basales de c-LDL sean < 130 mg/dL
9.2.1	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes con insuficiencia renal crónica obtienen beneficio con la administración de estatinas; sin embargo, es mayor su riesgo de miopatía secundaria a la administración de hipolipemiantes, por lo que debe vigilárseles estrechamente
9.3.1	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con diabetes mellitus, la medida terapéutica que disminuye en mayor magnitud el riesgo cardiovascular es el tratamiento hipolipemiante basado en estatinas • En estos pacientes, con el propósito de lograr un control integral del perfil lipídico, puede administrarse tratamiento con estatinas en combinación con fibrato (excepto gemfibrozil), niacina o ezetimiba

NOM: Norma Oficial Mexicana; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCRAs: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

LDL preestablecida para el logro de una determinada reducción en el riesgo cardiovascular que fuese favorable y segura para el paciente.

- En tales estudios clínicos controlados no es clara la disminución del riesgo cardiovascular que se obtiene con una meta de c-LDL más baja que otra, además de que no se toman en cuenta los eventos adversos potenciales al prescribir diferentes combinaciones de fármacos para el logro de las concentraciones de c-LDL más bajas posibles.
- La estrategia basada en el logro de concentraciones de c-LDL preestablecidas conduce a una doble problemática: en primera instancia, existe el riesgo de sobreprescripción de fármacos que, si bien son eficaces para reducir el c-LDL, no han demostrado eficacia aceptable para disminuir el riesgo cardiovascular, y en segundo lugar, podrían subprescribirse las estatinas, es decir, prescribirse a dosis subóptimas, argumentando que se ha logrado ya la meta de c-LDL.
- En los estudios clínicos controlados diseñados para el logro de metas preestablecidas de c-LDL, comúnmente son inadecuados los criterios de inclusión, debido a que impiden la identificación de porcentajes significativos de pacientes con riesgo cardiovascular alto que podrían obtener beneficios al recibir estatinas, al mismo tiempo que existe el riesgo de sobretratar a pacientes con riesgo cardiovascular bajo o muy bajo que, a 10 años, en realidad no obtendrían beneficios netos al recibir tratamiento con estatinas.
- *Nuevo paradigma para el manejo del riesgo cardiovascular.* Además del abandono de la estrategia basada en cifras meta de c-LDL, de la insistencia en la utilidad de las modificaciones favorables en el estilo de vida y de la recomendación para la administración preferencial de estatinas, un aspecto decisivo planteado en el paradigma de las Guías ACC/AHA-2013 es la identificación de cuatro grupos de pacientes que podrían beneficiarse de la administración de estatinas. Las características de los pacientes incluidos en un determinado grupo son excluyentes respecto de las de los pacientes de otros grupos; los elementos que permitieron la identificación de estos grupos son, respectivamente:^{8,12}
- No obstante que los estudios clínicos controlados evaluados no ofrecen información significativa acerca de la magnitud de la reducción del riesgo cardiovascular alcanzada con diferentes cifras meta de c-LDL, sí fue posible evaluar los resultados obtenidos con dosis bajas o altas de estatinas vs placebo vs grupos control no tratados y, por tanto, también fue posible identificar a los grupos de pacientes que obtuvieron beneficios netos al recibir tratamiento con estatinas.
- Los únicos tipos de pacientes en los que no pudieron documentarse beneficios derivados de la administración de estatinas fueron los pacientes con insuficiencia renal que requerían diálisis y los ubicados en los grupos II a IV de la Escala NYHA (*New York Heart Association*), utilizada internacionalmente para la valoración funcional de la insuficiencia cardiaca.

En el **Cuadro 3** se describen las respectivas características de los grupos de pacientes que podrían beneficiarse de la administración de estatinas en el nuevo paradigma para el manejo del riesgo cardiovascular expuesto en las Guías ACC/AHA-2013; también se enlistan las diferentes estatinas disponibles en México, su correspondien-



Cuadro 3. Grupos de pacientes que podrían beneficiarse de la administración de estatinas disponibles en México; intensidad, dosis diarias e indicaciones de éstas^{8,12-14}

Grupo	Características		Indicaciones para la administración de estatinas en función del subgrupo de pacientes y la intensidad de la estatina
	Estatina de intensidad alta	Estatina de intensidad moderada	
1	Pacientes de más de 21 años de edad con enfermedad cardiovascular aterosclerótica demostrada: síndrome isquémico coronario agudo o antecedente de infarto agudo de miocardio, angina estable o inestable, revascularización arterial coronaria u otra, evento vascular cerebral, síndrome isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica que se sospeche sea de origen aterosclerótico	Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y edad ≤ 75 años	Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y edad ≥ 75 años
2	Pacientes con c-LDL ≥ 190 mg/dL	Pacientes con c-LDL ≥ 190 mg/dL	Pacientes con c-LDL ≥ 190 mg/dL e intolerancia a las dosis altas de estatina
3	Pacientes con diabetes mellitus de 40 a 75 años de edad con c-LDL entre 70 y 189 mg/dL y sin enfermedad cardiovascular clínica	Pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años $\geq 7.5\%$	Pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años $\leq 7.5\%$
4	Pacientes sin diabetes mellitus y sin enfermedad cardiovascular clínica con c-LDL de 70 a 189 mg/dL	Pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años $\geq 7.5\%$	Pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años $\leq 7.5\%$

Dosis diarias recomendadas de estatinas de intensidad alta disponibles en México (producen reducciones $\geq 50\%$ en las concentraciones plasmáticas de c-LDL):

- Atorvastatina: 40 a 80 mg
- Rosuvastatina: 20 a 40 mg

Dosis diarias recomendadas de estatinas de intensidad moderada disponibles en México (producen reducciones de 30 a 50% en las concentraciones plasmáticas de c-LDL):

- Atorvastatina: 10 a 20 mg
- Fluvastatina XL: 80 mg
- Pitavastatina: 2 a 4 mg
- Pravastatina: 40 a 80 mg
- Rosuvastatina: 5 a 10 mg
- Simvastatina: 20 a 40 mg

* Se omite la mención de las estatinas de intensidad baja porque disminuyen menos de 30% las cifras de c-LDL y no han demostrado eficacia suficiente para la reducción del RCV.

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

te intensidad de acción para la reducción del c-LDL y sus respectivas dosis diarias recomendadas e indicaciones para los pacientes incluidos en cada grupo.^{8,12-14}

En el **Cuadro 3** se alude a pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años $\geq 7.5\%$ o $\leq 7.5\%$; este cálculo del riesgo cardiovascular se realiza usando la

calculadora de riesgo cardiovascular aterosclerótico (*ASCVD Risk Estimator*) publicada por el ACC y la AHA en 2014; esta herramienta se utiliza en pacientes sin enfermedad cardiovascular diagnosticada y c-LDL ≤ 190 mg/dL, y en ella los factores para la disminución óptima del riesgo cardiovascular son: CT = 170 mg/dL, c-HDL = 50 mg/dL, presión arterial

sistólica = 110 mmHg, no recibir tratamiento antihipertensivo y ser un paciente no diabético y no fumador.¹⁵

Desafortunadamente, como lo declaran estas propias guías, estas tablas no son válidas para personas de origen hispánico, razón por la que la Norma Oficial Mexicana (NOM) propone para el cálculo en pacientes en mediano riesgo (sujetos con más de un factor de riesgo, sin enfermedad cardiovascular y no diabéticos), el uso de las tablas de Framingham (riesgo de mortalidad cardiovascular y enfermedad cardiovascular) y más recientemente –en el proyecto de la nueva NOM– el uso de las tablas de GlobalRisk adaptadas para México, que calculan sólo el riesgo de mortalidad cardiovascular.¹⁶

Los estudios clínicos controlados realizados con atorvastatina antes de 2013 constituyeron uno de los pilares más importantes para el cambio de paradigma en el control de las dislipidemias establecido en las Guías ACC/AHA; para la elaboración de estas guías:

- Atorvastatina aportó 11 estudios: 4D, ALLIANCE, ASPEN, GREACE, IDEAL, MIRACL, PROVE-IT, SPARCL, TNT, CARDS, ASCOT-LLA.
- Pravastatina, ocho estudios: CARE, LIPID, PROVE-IT, MEGA, WOSCOPS, GISSI-P, PROSPER, ALLHAT.
- Simvastatina, cinco estudios: A-Z, HPS, IDEAL, SEARCH, 4S.
- Rosuvastatina, cuatro estudios: AURORA, CORONA, JUPITER, GISSI-HF9.
- Fluvastatina, dos estudios: LIPS, ALERT.
- Lovastatina, un estudio: AFCAPS.
- Los medicamentos no estatínicos, 12 estudios: ACCORD, HATS, SEAS, SHARP,

AIM-HIGH, CDP, FIELD, HHS, LRC, VA-HIT, JELIS, GISSI-HF.

Grupos de tratamiento ACC/AHA-2013: evidencia clínica con atorvastatina

- *Pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida.* Este rubro incluye seis estudios clínicos controlados desarrollados entre 2002 y 2009 con la participación de un total de 31,824 pacientes; en estos estudios las diferentes dosis de atorvastatina evaluadas –principalmente la de 80 mg una vez al día– demostraron superioridad significativa sobre placebo, los cuidados médicos convencionales, pravastatina y simvastatina para mejorar sustancialmente el perfil lipídico y producir destacadas reducciones en el riesgo cardiovascular y el riesgo cardiovascular aterosclerótico, con un aceptable perfil de seguridad y tolerabilidad (**Cuadro 4**).¹⁷⁻²²
- *Pacientes con c-LDL ≥ 190 mg/dL.* Aún no se han realizado estudios clínicos controlados de desenlaces duros con atorvastatina en esta población de pacientes; sin embargo, atorvastatina está indicada para la reducción del c-LDL en estos pacientes, en función de los datos clínicos del Estudio ASAP, en el que la dosis de 80 mg de atorvastatina produjo reducción del c-LDL de incluso 51% en pacientes con hipercolesterolemia familiar.
- *Pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular clínica.* El estudio clínico controlado Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) se diseñó ex profeso para evaluar los efectos de atorvastatina sobre el perfil lipídico y la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en un grupo de 2838 pacientes con diabetes mellitus –de 40 a 75 años de edad– atendidos



Cuadro 4. Evidencia con atorvastatina en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida¹⁷⁻²² (Continúa en la siguiente página)

Estudio (autores, año de publicación)	Pacientes	Intervención	Resultados principales
GREACE (Athyros y col., 2002) ¹⁷	n = 1,600 Atorvastatina (dosis de 10 a 80 mg/día; promedio de 24 mg/día) vs "cuidados médicos convencionales"; seguimiento durante ~3 años		<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina mejoró el perfil lipídico en 95 a 97% de pacientes, con reducciones significativas en el CT (-36%), el c-LDL (-46%), los TGC (-31%) y el c-no-HDL (-44%), e incremento en el c-HDL (+7%). • Superioridad de atorvastatina para reducir la recurrencia de enfermedad cardiovascular y disminuir la prevalencia de muerte por causas cardiovasculares (24.5% con "cuidados médicos convencionales" vs 12% con atorvastatina; RR: 0.49; IC₉₅: 0.27 a 0.73, p < 0.0001). • Superioridad de atorvastatina para disminuir la mortalidad total (RR: 0.57, IC₉₅: 0.39 a 0.78, p = 0.0021), la mortalidad por causas coronarias (RR: 0.53, IC₉₅: 0.29 a 0.74, p = 0.0017), la morbilidad coronaria (RR: 0.46, IC₉₅: 0.25 a 0.71, p < 0.0001) y el evento vascular cerebral (RR: 0.53, IC₉₅: 0.30 a 0.82, p = 0.034). • Tasa de suspensión por efectos adversos equiparable entre atorvastatina (0.75%) y "cuidados médicos convencionales" (0.4%).
ALLIANCE (Koren y col., 2004) ¹⁸	n = 2,442 Atorvastatina (80 pacientes con mg/día) vs "cuidados médicos convencionales"; seguimiento estabilizada e hipertipidemia ~5 años		<ul style="list-style-type: none"> • Superioridad de atorvastatina para mejorar el perfil lipídico, con reducciones significativas en el CT (-24.1 vs -15.5% con el comparador; p < 0.0001), el c-LDL (-34.3 vs -23.3% con el comparador, p < 0.0001) y los TGC (-7.4 vs -2.4% con el comparador; p < 0.01). • Prevalencias menores de eventos cardiovasculares con atorvastatina: muerte por causas cardiovasculares (23.7 vs 27.2% con el comparador; HR: 0.83; IC₉₅: 0.71 a 0.97; p = 0.020), infarto de miocardio no fatal (4.37 vs 7.7% con el comparador; HR: 0.52; IC₉₅: 0.38 a 0.74; p = 0.0002), reanimación por paro cardíaco (0.2 vs 0.4% con el comparador; HR: 0.37; IC₉₅: 0.07 a 1.89; p = 0.229), revascularización cardíaca (16.2 vs 18.4% con el comparador; HR: 0.84; IC₉₅: 0.70 a 1.02; p = 0.080), hospitalización por angina inestable (10.4 vs 12.0% con el comparador; HR: 0.83; IC₉₅: 0.65 a 1.05; p = 0.125). • Prevalencia equiparable de eventos adversos entre atorvastatina (40%) vs el comparador (42%), los más frecuentes fueron: dolor pectoral, fibrilación auricular, neumonía, celulitis y hemorragia gastrointestinal
PROVE-T-TIMI 22 (Cannon y col., 2004) ¹⁹	n = 4,162 Pacientes con hospitalización reciente por síndrome isquémico coronario agudo	Atorvastatina (80 mg/día) vs pravastatina (40 mg/día); seguimiento durante ~2 años	<ul style="list-style-type: none"> • Superioridad de atorvastatina para mejorar el perfil lipídico en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con estatinas, con mayores disminuciones en el c-LDL (-51% con atorvastatina vs -22% con pravastatina; p < 0.001). • Superioridad de atorvastatina para mejorar el perfil lipídico en pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con estatinas: sin cambios con pravastatina vs reducción adicional de -32% con atorvastatina (p < 0.001). • Prevalencias menores de eventos cardiovasculares con atorvastatina: 26.3% con pravastatina vs 22.4% con atorvastatina, con reducción neta de 16% favorable para atorvastatina en el HR para la ocurrencia de eventos cardiovasculares (IC₉₅: 5 a 26; p = 0.02). • Eficacia consistente y continua favorable para atorvastatina para reducir la necesidad de revascularización (-14%, p = 0.04) y el riesgo de angina inestable (-29%; p = 0.02). • En ninguno de los dos grupos ocurrieron casos de rabdomiolisis; elevación de la alanino aminotransferasa en 1.1% de pacientes con pravastatina y en 3.3% con atorvastatina (p < 0.001); elevación de la creatinina en 2.7% de pacientes con pravastatina y en 3.3% con atorvastatina (p = 0.23).

Cuadro 4. Evidencia con atorvastatina en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovacular establecida¹⁷⁻²² (Continuación)

Estudio (autores, año de publicación)	Pacientes	Intervención	Resultados principales
TNT (LaRosa y col., 2005) ²⁰	n = 10,001 pacientes con enfermedad cardiovascular clínica estable y c-LDL < 130 mg/dl	Atorvastatina (10 mg/día) vs atorvastatina (80 mg/día); seguimiento durante ~4.9 años	<ul style="list-style-type: none"> Superioridad de la dosis de atorvastatina de 80 mg/día para mantener en forma continua valores más bajos de c-LDL que la dosis de 10 mg/día (77 vs 101 mg/dl). Prevalencia más significativa de eventos cardiovasculares mayores con la dosis de atorvastatina de 10 mg/día (10.9%) que con la de 80 mg/día (8.7%) (HR: 0.78, IC_{95%}: 0.69 a 0.89, p < 0.001). Prevalencias menores de eventos cardiovasculares con la dosis de atorvastatina de 80 mg/día: muerte por enfermedad cardiovascular (2.0 vs 2.5% con 10 mg/día; HR: 0.80, IC_{95%}: 0.61 a 1.03, p < 0.001), infarto de miocardio no fatal (4.9 vs 6.2% con 10 mg/día; HR: 0.78, IC_{95%}: 0.66 a 0.93, p = 0.04) y evento vascular cerebral fatal o no fatal (2.3 vs 3.1% con 10 mg/día; HR: 0.75, IC_{95%}: 0.59 a 0.96, p = 0.02). Elevación persistente de 0.2% en la aminotransferasa hepática con la dosis de atorvastatina de 10 mg/día y de 1.2% con la de 80 mg/día (p < 0.001).
SPARCL (Amarenco y col., 2007) ²¹	n = 4,731 pacientes con enfermedad cardiovascular (80 mg/día) vs placebo; seguimiento durante ~4.9 años	Atorvastatina (80 mg/día) vs placebo; seguimiento durante ~4.9 años	<ul style="list-style-type: none"> Las reducciones ≥ 50% en el c-LDL logradas con atorvastatina correlacionaron con 31% de disminución en el riesgo de evento vascular cerebral (HR: 0.69, IC_{95%}: 0.55 a 0.87, p = 0.0016), de 33% en el riesgo de evento vascular cerebral isquémico (p = 0.0018), y con reducción neta de -37% en la prevalencia de eventos coronarios mayores (p = 0.0323). El tratamiento con atorvastatina no incrementó el riesgo de evento vascular cerebral hemorrágico (p = 0.8864). Aun cuando se observaron algunas elevaciones persistentes de las enzimas hepáticas, atorvastatina no incrementó la incidencia de mialgias o de rhabdomielitis
IDEAL (Wagner y col., 2009) ²²	n = 8,888 pacientes con infarto de miocardio previo	Atorvastatina (80 mg/día) vs simvastatina (20 a 40 mg/día); seguimiento durante ~4.8 años	<ul style="list-style-type: none"> A partir de un c-LDL basal de ~121.5 mg/dL, superioridad de atorvastatina para la reducción significativa de este parámetro (-40.5 mg/dL con atorvastatina vs -17.5 mg/dL con simvastatina) Superioridad de atorvastatina para la disminución en el riesgo de eventos coronarios mayores –muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio agudo no fatal, reanimación por paro cardiaco– (HR: 0.89, IC_{95%}: 0.78 a 1.01, p = 0.07). Superioridad de atorvastatina para la disminución del riesgo de recurrencia de infarto de miocardio agudo no fatal (HR: 0.83, IC_{95%}: 0.71 a 0.98, p = 0.02), eventos coronarios (HR: 0.84, IC_{95%}: 0.76 a 0.91, p < 0.001), eventos cardiovasculares de cualquier tipo (HR: 0.84, IC_{95%}: 0.78 a 0.91, p < 0.001) y eventos cardiovasculares mayores (HR: 0.87, IC_{95%}: 0.78 a 0.98, p = 0.02). Incidencia de eventos adversos semejante en todos los grupos; los más frecuentes: mialgia, diarrea, dolor abdominal, náuseas

ALLIANCE: Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events. GREACE: GREEK Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation. IDEAL: Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering. PROVE-IT-TIMI 22: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. SPARCL: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels. TNT: Treating to New Targets.

CT: colesterol total; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TGC: triglicéridos; c-no-HDL: colesterol no-HDL; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; RR (risk ratio): margen de riesgo; IC_{95%}: intervalo de confianza; HR (hazard ratio): cociente de riesgo.



en 132 centros del Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda, que se distribuyeron al azar para recibir placebo o atorvastatina (10 mg una vez al día) y vigilados durante 3.9 años.^{23,24}

El perfil lipídico de los participantes que recibieron tratamiento activo con atorvastatina mejoró significativamente en el transcurso del estudio, puesto que la administración de la estatina produjo disminuciones de -40.9% en los valores de c-LDL (IC_{95} : 40.1 a 41.6, $p < 0.0001$), de -38.1% en los de colesterol no-HDL (c-no-HDL; IC_{95} : 37.2 a 39.0, $p < 0.0001$) y de -24.3% en las concentraciones de ApoB (IC_{95} : 23.4 a 25.2, $p < 0.0001$), al mismo tiempo que indujo un incremento promedio de +1.6% en las concentraciones de c-HDL (IC_{95} : 1.0 a 2.1, $p < 0.0001$).²³

Debido a que las reducciones en las concentraciones plasmáticas de ApoB fueron significativas y continuas –independientemente de cualquier meta de c-LDL lograda por el paciente al recibir atorvastatina–, los autores del Estudio CARDs plantearon en sus conclusiones que las concentraciones de ApoB proporcionan una meta más consistente para el tratamiento mediante estatinas que las concentraciones de c-LDL o de c-no-HDL.²³

De acuerdo con los resultados del Estudio CARDs, la administración de atorvastatina es segura en pacientes diabéticos con elevaciones moderadas en el c-LDL y eficaz para disminuir el riesgo de un primer evento cardiovascular, incluido el evento vascular cerebral. En efecto, el tratamiento con atorvastatina disminuyó en -36% el riesgo de eventos coronarios agudos, en -31% la necesidad de revascularización, en -27% la tasa de mortalidad cardiovascular y en -48% el riesgo de evento vascular cerebral.²⁴

- *Pacientes con factores de riesgo cardiovascular sin enfermedad cardiovascular ni diabetes mellitus.* En el estudio clínico controlado ASCOT-LLA (*Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*), publicado en 2003, todos los participantes ($n = 19,342$) tenían colesterol total ≤ 250 mg/dL y 24% de ellos eran diabéticos. Prácticamente el total de esta población de pacientes tenía tres o más factores de riesgo cardiovascular o marcadores indicativos de éste: hipertensión arterial (100%), edad > 55 años (81%), microalbuminuria o proteinuria (62%), tabaquismo (33%), antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana (26%), relación CT/c-HDL > 6 (14%), alteraciones electrocardiográficas (14%), hipertrofia ventricular izquierda (14%), evento vascular cerebral previo (10%) y enfermedad arterial periférica (5%).²⁵

De 19,342 participantes, 10,305 fueron elegibles para tratamiento hipolipemiante y se distribuyeron de manera aleatoria para recibir placebo o tratamiento activo con atorvastatina (10 mg, una vez al día), fijando como objetivo primario la ocurrencia de infarto de miocardio no fatal (incluido el silente) o de enfermedad coronaria fatal.²⁵

Respecto de placebo, atorvastatina demostró superioridad para la reducción de las siguientes variables cardiovasculares: mortalidad cardiovascular (1.4% con atorvastatina vs 1.6% con placebo; cociente de riesgo [HR]: 0.90, IC_{95} : 0.66 a 1.23, $p = 0.5066$), total de episodios cardiovasculares y procedimientos (7.5% con atorvastatina vs 9.5% con placebo; HR: 0.79, IC_{95} : 0.69 a 0.90, $p = 0.0005$), total de episodios coronarios (3.4% con atorvastatina vs 4.8% con placebo; HR: 0.71, IC_{95} : 0.59 a 0.86, $p = 0.0005$), y evento

vascular cerebral fatal y no fatal (1.7% con atorvastatina vs 2.4% con placebo; HR: 0.73, IC₉₅: 0.56 a 0.96, p = 0.0236).²⁵

Guías publicadas después de 2013

El criterio consistente en prescribir un tratamiento no necesariamente basado en cifras meta de c-LDL causó un importante revuelo en el mundo del tratamiento de las dislipidemias; algunas guías posteriores sostienen este criterio, aunque ligeramente modificado, mientras que otras conservan la recomendación de alcanzar determinadas concentraciones de c-LDL según el nivel de riesgo del paciente.

En general, la administración de las estatinas como base del tratamiento –y su clasificación e indicación según la intensidad de su efecto– fue bien aceptada y se sostiene en la mayor parte de las nuevas guías, en especial en pacientes en riesgo alto o muy alto. También existe acuerdo en cuanto a que la relación riesgo-beneficio de la administración de estatinas es adecuada en pacientes adultos de menos de 75 años de edad.

El cálculo de riesgo usando las tablas sugeridas por las Guías ACC/AHA ha sido muy criticado, y la mayor parte de las guías más recientes recomienda otros baremos o sistemas para la estratificación del riesgo.

Las Guías de la *National Lipid Association* (NLA: Asociación Nacional de Lípidos) de Estados Unidos difieren de las Guías ACC/AHA en que sostienen el criterio de metas, basadas principalmente en el c-no-HDL, que pueden alcanzarse con estatinas o con combinaciones farmacológicas.²⁶

En 2016, el ACC publicó el Consenso de Expertos para un Camino en la Toma de Decisiones para el Uso de los Medicamentos no Estatínicos, que es un agregado que se hace a las Guías de 2013,

en vista de la publicación de los estudios *Heart Protection Study—Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS THRIVE), que prácticamente concluyen con la opción de la administración de la niacina como complemento para las estatinas; asimismo, el estudio *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) abre la posibilidad de agregar ezetimiba a las estatinas para aumentar sus efectos, y han aparecido anticuerpos monoclonales para la convertasa de proproteínas subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9: *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), acerca de los que se cuenta con información previa respecto de su efecto mayor en las concentraciones de c-LDL y datos iniciales de su probable efecto reductor de desenlaces cardiovasculares. Estas recomendaciones conservan el criterio de no establecer metas definidas de c-LDL.²⁷

También en 2016 se publicaron las recomendaciones de la Fuerza de Tareas de los Servicios de Prevención de Estados Unidos que, en general, siguen los lineamientos de las Guías ACC/AHA-2013, con modificaciones discretas.²⁸

Las Guías ESC/EAS (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*) referentes a la evaluación y el tratamiento de las dislipidemias difieren en manera importante de la guías estadounidenses, porque proponen para la estratificación del riesgo el uso de las tablas europeas SCORE y establecen metas de c-LDL por alcanzar de acuerdo con el riesgo del paciente, además de que sugieren calcular el porcentaje de la brecha terapéutica (nivel actual/nivel por lograr) para así recomendar la estatina con la que pueda alcanzarse este porcentaje de reducción.²⁹

En el caso de los pacientes diabéticos, los estándares de calidad 2017 de la *American Diabetes Association* (ADA) se apegan en general a las recomendaciones de las Guías AHA/ACC y a la modificación del ACC de 2016.³⁰



El nuevo algoritmo 2017 para la modificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerosa de la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y el *American College of Endocrinology* (ACE), que es un suplemento a las Guías de 2017 para el tratamiento de la diabetes tipo 2, amplía las categorías de riesgo porque incluye un nuevo grupo de riesgo “extremo”, junto con los grupos de riesgo “muy alto” y “alto”, y establece metas de c-LDL < 55 mg/dL para los pacientes en riesgo extremo y < 80 mg/dL de c-no-HDL, < 150 mg/dL de triglicéridos y < 70 mg/dL de ApoB.³¹

CONCLUSIONES Y ASPECTOS DESTACADOS

En 2013, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) publicaron sus guías para el manejo del colesterol plasmático tendiente a la reducción del riesgo cardiovascular aterosclerótico en pacientes adultos; en estas guías, se establece un nuevo paradigma en el que se descarta el tratamiento tradicional basado en metas preestablecidas para el colesterol LDL (c-LDL), debido a que en los estudios clínicos no resultaba clara la magnitud de disminución del riesgo cardiovascular correspondiente a diferentes metas de c-LDL, además de que no se concedía importancia suficiente a los potenciales eventos adversos al prescribir distintas combinaciones farmacológicas en el intento de lograr las concentraciones de c-LDL más bajas posibles.

En este nuevo paradigma de manejo se insiste en las modificaciones favorables en el estilo de vida y se recomienda la administración preferencial de estatinas, en vista de que en una gran cantidad de estudios controlados y con distribución al azar había podido demostrarse que la administración de estatinas no sólo mejora significativamente el perfil lipídico del paciente, sino que además

disminuye en un grado no menos importante la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en la prevención primaria y en la secundaria, porque las estatinas atenúan la progresión de la aterosclerosis coronaria y promueven la regresión de ésta. Otro aspecto decisivo del nuevo paradigma consiste en la identificación de los grupos de pacientes que, tomando como base los resultados de estudios extensos, podían beneficiarse con la administración de estatinas.

No obstante que el ACC y la AHA emitieron en 2013 su recomendación para la administración de estatinas con el fin de normalizar el perfil lipídico y disminuir el riesgo cardiovascular, en un periodo previo, comprendido entre 2002 y 2009, se habían realizado estudios importantes con aproximadamente 55,000 pacientes, en los que atorvastatina, estatina autorizada en 1996, había demostrado beneficios significativos en pacientes incluidos en por lo menos tres de los grupos de tratamiento establecidos por el ACC y la AHA, ya sea que tuvieran o no enfermedad cardiovascular establecida y se hallaran o no afectados por la diabetes mellitus. En efecto, atorvastatina ha demostrado en el transcurso de dos décadas una destacada superioridad sobre placebo y otras estatinas (pravastatina, simvastatina) para mejorar sustancialmente el perfil lipídico y producir destacadas reducciones en el riesgo cardiovascular y el riesgo cardiovascular aterosclerótico, con favorable perfil de seguridad y tolerabilidad.

Las estatinas, entre las que destaca atorvastatina, no solamente han permitido, entre la gran cantidad de pacientes que las toman con regularidad, la disminución de desenlaces cardiovasculares catastróficos y la ganancia de tiempo de vida con calidad, sino que además han legado un conocimiento más profundo de la biología de los lípidos y el efecto de sus alteraciones en la salud humana.

REFERENCIAS

- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular; perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol 2008;61(3):299-310.
- Castillo-Arocha I, Armas-Rojas NB, Dueñas-Herrera A, et al. Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS, el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. Rev Cubana Invest Bioméd 2010;29(4):479-88.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades cardiovasculares; nota descriptiva, enero de 2015. Disponible: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/; consultado: febrero 24, 2017.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS). México: perfil de enfermedades cardiovasculares 2014. Disponible: [http://tools.acc.org/ASCVDRisk-estimator/](http://www.paho.org/hq/index.php?cx=014283770845240200164%3Aprvkaxcnku0&q=mexico+enfermedades+cardiovasculares&searchword=&cof=FORID%3A0&searchphrase=all&scope=1&opt ion=com_search&itemid=40145&ie=utf8&site=who&client=amro_es&proxystylesheet=amro_es&output=xml_no_dt&oe=utf8&getfields=doctype&ai=41037#gsc.tab=0&gsc.q=mexico%20enfermedades%20cardiovasculares&gsc.page=1;consultado: febrero 24, 2017.
Trentman TL, Avey SG, Ramakrishna H. Current and emerging treatments for hypercholesterolemia: a focus on statins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors for perioperative clinicians. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2016;32(4):440-5.
Schultz AE, Snider MJ, Blais DM, Gulati M. Statin desensitization in a patient with probable familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2015;9 (4):597-601.
Alcocer L. Las nuevas guías ACC/AHA/NHLBI 2013 (ATP IV): un cambio radical en el manejo del riesgo cardiovascular. J&C Ediciones Médicas, México, 2014.
Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al; Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipidemias. Rev Esp Cardiol 2011;64(12):1168.e1-60.
Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia; Part 1: full report. J Clin Lipidol 2015;9:129-69.
Secretaría de Salud, México. NORMA Oficial Mexicana NOM037SSA22012, para prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Diario Oficial de la Federación (DOF), México, 13/07/2012.
Alcocer L, Hernández y Hernández H, Navarro-Robles J. Probable influencia de las Guías de la ACC/AHA 2013 sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia en la nueva Norma Oficial Mexicana para el manejo de los niveles inadecuados de lípidos. Rev Mex Cardiol 2015;26(1):34-8.
Abufhele A, Acevedo M, Varletta P, et al. Nuevas guías ACC/AHA 2013 en el manejo del colesterol: una mirada crítica del Departamento de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Rev Chil Cardiol 2014;33:136-41.
Pedro-Botet J, Chillaón JJ, Benaiges D, Flores-Le-Roux JA. Las guías estadounidenses de dislipemia: fortalezas y debilidades. Rev Esp Cardiol Supl 2015;15(A):18-21.
American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA). ASCVD Risk Estimator. Disponible: <a href=); consultado: febrero 26, 2017.
- Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(5):339-55.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention; the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002;18(4):220-8.
- Koren MJ, Hunningake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE Study. J Am Coll Cardiol 2004;44:1772-9.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
- Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al; SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. Stroke 2007;38:3198-204.
- Wagner M, Lindgren P, Merikle E, et al. Economic evaluation of high-dose (80 mg/day) atorvastatin treatment compared with standard-dose (20 mg/day to 40 mg/day) simvastatin treatment in Canada based on the Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) trial. Can J Cardiol 2009;25(11):e362-9.
- Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Clin Chem 2009;55(3):473-80.



24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDIS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDIS): multicentre randomised placebo controlled trial. Lancet 2004;364(9435): 685-96.
25. Erviti J, Brugos A. Estudio ASCOT-LLA (Atorvastatina en hipertensos con colesterol normal): revisión bibliográfica y evaluación crítica. Bol Inf Farmacoter Navarra 2003;11(3):17-22.
26. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia; part 1: executive summary. J Clin Lipidol 2014;8(5):473-88.
27. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2016;68(1):92-125.
28. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al; US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2016;316(19):1997-2007.
29. Catapano AL, Graham I, De Backer G, 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.
30. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes, 2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S1-135.
31. Garber AJ, Abrahamsen MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm, 2017, executive summary. Endocr Pract 2017;23 (2):207-238.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.