

Tratamiento agresivo hipolipemiante en las enfermedades cardiovasculares

Thomas F. Whayne, Jr, MD, PhD, FACC, FAHA, FACP

Editor Extranjero, Revista Costarricense de Cardiología, Profesor de la Facultad de Medicina (Cátedra de Cardiología), Instituto Gill del Corazón y División de Medicina Cardiovascular, Universidad de Kentucky, 326 Wethington Building 900 South Limestone St. Lexington, KY 40536-0200. twhayn0@uky.edu

Resumen

A los 3 factores de riesgo cardiovascular (CV) tradicionales hipercolesterolemia, hipertensión y tabaquismo, se agregó la diabetes mellitus. Hay muchos otros como la homocisteína y la lipoproteína(a), aunque de los beneficios de su tratamiento están por aclararse. También hay interés en los factores inflamatorios de riesgo CV, como la proteína C-reactiva ultra sensible (PCR-us) y la lipasa A₂ asociada a las lipoproteínas (Lp-PLA₂) cuyo dosaje está disponible comercialmente pero no es claro su rol en la práctica clínica de rutina. Sin embargo, todavía las lipoproteínas de baja densidad (LDL) representan el estándar de oro para predecir el riesgo CV. Con las dislipidemias de lipoproteínas específicas y los pacientes de difícil manejo, es importante individualizar su tratamiento con dietas y fármacos alternativos.

Existieron percepciones erróneas como la creencia que solamente los caucásicos del mundo occidental y los varones tenían riesgo CV significativo. Ahora se sabe que muchos otros grupos étnicos también sufren enfermedades CV, especialmente los que viven en población urbana y que las mujeres incluso tienen peor pronóstico si se presentan antes de los 50 años de edad. Quizás el problema médico más importante en este momento es el síndrome metabólico, que en combinación junto a los demás factores de riesgo CV multiplica el riesgo total.

Los tratamientos futuros involucrarán a la genética pero, por ahora, el uso agresivo de medicamentos puede modificar favorablemente el riesgo CV, más no eliminarlo.

Palabras clave: Aterosclerosis, enfermedad vascular, factores de riesgo cardiovascular, inflamación, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, síndrome metabólico.

Abstract

To the 3 major traditional risk factors for cardiovascular (CV) disease consisting of hypercholesterolemia, hypertension and cigarette smoking, an essentially equal fourth can be added, namely diabetes mellitus. There are many other risk factors such as elevated levels of homocysteine and lipoprotein (a) but the benefit of their treatment remains to be clarified. Also, there is an interest in inflammatory risk factors for CV disease such as high sensitivity C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A₂, the measurement of both is commercially available, however their role in routine clinical practice is not clearly established. Therefore, low density lipoproteins (LDL) remain the gold standard to predict CV risk. For dyslipidemias involving specific lipoproteins and for patients that are difficult to manage, it is important to individualize the treatment with specific diets and targeted medications.

There exist erroneous perceptions in CV medicine such as the thought that only caucasians of the Western World and males have a significant CV risk. However, it is now known that many other ethnic groups also suffer from various CV diseases, especially in urban populations. Also, women as a group have a worse prognosis than men if they present with a myocardial infarction before the age of 50. Perhaps the most important medical problem of the current era is the metabolic syndrome in which the combination of multiple CV risk factors multiplies the total CV risk.

Future management of CV disease will involve genetics but for now, the aggressive use of medications may not eliminate CV risk but can very favorably modify the severity and clinical significance of that risk and lead to better clinical outcomes.

Key-words: Atherosclerosis, vascular disease, cardiovascular risk factors, inflammation, high density lipoproteins, low density lipoproteins, very low density lipoproteins, metabolic syndrome.

Abreviaturas: **ACV:** Accidente cerebro vascular. **CETPI:** Inhibidor de la proteína transportadora de los ésteres de colesterol. **CV:** Cardiovascular. **EC:** Enfermedad coronaria. **EVP:** Enfermedad vascular periférica. **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad. **IAM:** Infarto agudo del miocardio. **IMT:** Grosor íntima/media. **IVUS:** Ultrasonido intravascular. **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad. **Lp(a):** Lipoproteína (a). **Lp-PLA₂:** Fosfolipasa A₂ asociada a las lipoproteínas. **LPL:** Lipoprotein lipasa. **SM:** Síndrome metabólico. **PCR-us:** Proteína C-reactiva ultra sensible. **RMN:** Resonancia magnética nuclear. **TG:** Triglicéridos. **VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad.

INTRODUCCIÓN

Tres factores de riesgo cardiovascular (CV) han sido bien establecidos por muchos años¹, éstos son: hipercolesterolemia, hipertensión y tabaquismo, sin embargo un cuarto factor de riesgo mayor debe añadirse: la diabetes mellitus.

El valor óptimo ahora establecido para la lipoproteína de baja densidad (LDL) es menos de 70 mg/dL en el paciente de alto riesgo CV²⁻⁵ y también se espera este valor para el paciente diabético⁶. Actualmente, hay un mayor interés en los factores inflamatorios de riesgo CV, especialmente en la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us)⁷ y en menor grado en la Fosfolipasa A₂ asociada a las lipoproteínas (Lp-PLA₂)⁸. Sin embargo, no se ha podido establecer como factor de riesgo CV mayor a ninguno de los factores inflamatorios, a pesar del interés y énfasis por parte de los cardiólogos y algunos investigadores en que se lleve a cabo tal consideración; no obstante, se piensa que tienen utilidad clínica en vista de los datos disponibles y, además, existe un interés particular en todos ellos posiblemente asociados con la aterosclerosis.

Generalmente, existe la errónea concepción de que las enfermedades coronarias (EC) son solamente un problema que afecta al mundo occidental. Sin embargo, el estudio INTERHEART, el cual incluyó un total de 52 países de todo el mundo, incluyendo América Latina, evaluó los factores de riesgo CV modificables asociados con el infarto agudo del miocardio (IAM) y halló que nueve factores de riesgo CV estaban presentes en un 90% de la población riesgo⁹. Estos nueve factores de riesgo fueron lípidos anormales, el cigarrillo, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad abdominal, factores psicosociales, falta de consumo diario de frutas y vegetales, ausencia de consumo moderado de alcohol y falta de actividad física regular. Estos nueve factores de riesgo CV están asociados con el IAM en cualquier sexo y edad en todo el mundo.

LIPOPROTEÍNAS Y ATEROSCLEROSIS

Las lipoproteínas de baja densidad (**LDL**) continúan siendo las lipoproteínas más específicas asociadas a la EC, así como a otras formas de aterosclerosis. Por ahora, las LDL se consideran como el estándar de oro de los factores de riesgo CV, aseveración que se apoya en extensa documentación¹. Como se discutirá, hay otros factores de riesgo CV de interés, como, por ejemplo, los potenciales factores inflamatorios de riesgo CV. No obstante, solamente las LDL tienen una sólida evidencia médica basada en observaciones que indican que su reducción está asociada a una disminución de los eventos agudos y crónicos cardiovasculares. Inicialmente, estos datos se obtuvieron a partir del estudio de Investigación Clínica sobre los Lípidos (*Lipid Research Clinics Study*)^{10,11} publicados en 1984, el Estudio sobre la Disminución del Colesterol en la Aterosclerosis (*Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study*, CLAS)¹² y el Estudio sobre el Tratamiento de la Aterosclerosis Familiar (*Familial Atherosclerosis*, FATS)^{13,14}, los cuales demostraron hace muchos años, que la disminución de las LDL puede dar como resultado una regresión de la EC. Inclusive sin el uso de una estatina, la cual no se encontraba disponible durante esa época, el estudio CLAS pudo demostrar que es posible conseguir una regresión utilizando colestiramina y ácido nicotínico mientras que el estudio FATS utilizó lovastatina más colestipol o ácido nicotínico en los grupos escogidos para tales tratamientos. Tanto CLAS como FATS dependieron de la evaluación dada por la angiografía coronaria, la

cual muestra resultados más impresionantes en comparación con el ultrasonido intravascular (IVUS), siendo éste mucho más exacto. La realidad de que la regresión de la aterosclerosis coronaria es posible, fue ratificada aún más con el estudio ASTEROID⁵. Éste consiguió reducir significativamente las LDL a un promedio de 61 mg/dl al administrar rosuvastatina a una dosis de 40 mg diarios en los pacientes diagnosticados con EC. Esta disminución de las LDL dio como resultado una regresión de las placas ateroscleróticas, demostrada por el IVUS. Sin embargo, ASTEROID definitivamente no fue el primer estudio que demostró la regresión de la aterosclerosis, y además, fue una decepción ver que el lumen arterial, el rodeado por la placa aterosclerótica, no aumentó.

Al hablar de las LDL, debe hacerse referencia al número y densidad de las partículas^{15,16}. No hay duda acerca del aumento de riesgo CV asociado a las LDL densas y pequeñas en mayor cuantía en comparación con las LDL menos numerosas y de menor densidad. Parece ser que las LDL densas y pequeñas son más susceptibles a la oxidación y a pasar a través del endotelio arterial y, por ende, penetrar la pared arterial. Actualmente, se dispone de pruebas de resonancia magnética nuclear (RMN) que miden la densidad y el número de partículas; las partículas densas y pequeñas están asociadas con el síndrome metabólico (SM) el cual incluye: hipertrigliceridemia, lipoproteínas de alta densidad (**HDL**) disminuidas y el número elevado de las LDL¹⁵. También, se pueden analizar las LDL por otras técnicas como, por ejemplo, la electroforesis¹⁷, sin embargo, todavía no se ha establecido un valor definitivo que mida el riesgo de padecer EC y que pueda ser utilizado por el clínico a la hora de tomar decisiones y seleccionar la terapéutica adecuada.

Se ha demostrado que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) tienen un efecto protector sobre la EC y la aterosclerosis, tal como lo demostró el estudio Framingham y luego confirmado por muchos otros estudios posteriores a éste¹. También, en un estudio realizado por Mackey y colaboradores, se encontró que las HDL estaban inversamente asociadas con el valor de calcio en las arterias coronarias¹⁶. En sus análisis hallaron que las HDL grandes tenían una relación inversa con la calcificación de las arterias coronarias, en cambio, las HDL pequeñas y más densas estaban asociadas con esta calcificación.

Estas observaciones son consistentes con los estudios que utilizaron RMN, los cuales muestran que las HDL₃ aumentan el riesgo CV. Por el contrario, el estudio VA-HIT, mostró que una elevación en la concentración de las HDL₃, las cuales son partículas más pequeñas que el resto de las HDL y contienen apolipoproteína A-II, ocasionan menos episodios coronarios¹⁸. Estos contrastes causan confusión y, por ende, se necesitan más pruebas clínicas para aclarar la función de las HDL, especialmente, porque su mayor efecto protector en la aterosclerosis parece ser el atrapamiento del colesterol en los tejidos periféricos: el endotelio y la capa intermedia de las arterias¹⁹, para luego, producir la esterificación del colesterol y su transporte de nuevo al hígado para su metabolismo.

Por ahora, el ácido nicotínico es el fármaco disponible más eficaz para aumentar las HDL y el fenofibrato es el segundo medicamento más efectivo para tal fin²⁰. Generalmente, las estatinas ofrecen un menor aumento de las HDL y, después de un año éstas disminuyen incluso por debajo de la línea base, en el caso de la atorvastatina²¹.

De esta manera, aunque la atorvastatina es una estatina excelente y segura para su utilización, basada en la buena evidencia clínica, no es la de primera elección en el caso de un paciente que ya tiene las HDL bajas.

El Torcetrapib, el cual es un inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (**CETPI**), se tenía planeado que iba a ser el único fármaco destinado a aumentar marcadamente las HDL en comparación con cualquiera de los otros medicamentos disponibles. Los planes iniciales de la compañía farmacéutica Pfizer, la cual tiene los derechos sobre el torcetrapib, eran probar, promocionar y vender torcetrapib solo o combinado con la atorvastatina²². Esta táctica habría forzado a los médicos, ya preocupados por el paciente que tiene las HDL bajas y el cual estuviera tomando otra estatina, a cambiar a atorvastatina. Un esfuerzo por tratar que los médicos alteren el tratamiento de un paciente basándose en los buenos resultados de una estatina con respecto a otra, ya sea por razones económicas del seguro médico o por el mercadeo y las ventas de una compañía farmacéutica, no es lo más apropiado para los intereses del paciente. La presión ejercida por parte de la comunidad médica convenció a Pfizer de su error y ésta canceló sus planes y decidió poner a disposición como un único producto al torcetrapib²³. De igual manera ocurre con la ezetimiba. Ésta está disponible en una presentación junto con la simvastatina (astuta estrategia de negocio), pero, también la ezetimiba se vende sola para que se recete junto con cualquier otra estatina²⁴. No obstante, el torcetrapib ha estado fuera del mercado. Al principio, existían preocupaciones y reportes de que el torcetrapib contribuía a la hipertensión (Reuters: Marzo 4, 2005), pero la eliminación última de torcetrapib del mercado fue debido a las recomendaciones de una entidad independiente encargada de la seguridad farmacéutica, la cual se dio cuenta que había un aumento en la mortalidad y en los eventos cardiovasculares de pacientes tratados de manera aleatoria con torcetrapib (Reuters: Diciembre 3, 2006). La disponibilidad de otros CETPIs es posible en un futuro próximo y ojalá, sin que tenga que preocuparse por los aspectos de seguridad CV. Estos CETPIs que se han estado desarrollando han sido elaborados por Hoffmann-LaRoche Inc., Merck & Co., AstraZeneca Pharmaceuticals LP y Bayer Pharmaceuticals Corp²⁵. La junta directiva de Merck & Co. ha declarado que su CETPI, hasta ahora, no ha presentado señales que causen serios problemas cardiovasculares²⁶. Sin embargo, hasta que no haya más información disponible al respecto, debemos estar al tanto de los problemas observados con el torcetrapib, llevándolo a su discontinuidad en el mercado.

Las lipoproteínas de muy baja densidad (**VLDL**) también juegan un papel importante para la comprensión de las dislipidemias. En ayunas, las VLDL son el portador mayor de triglicéridos (TG) y, además, son las precursoras de las LDL²⁷. El metabolismo de las VLDL resulta en remanentes, las cuales igualmente se conocen como lipoproteínas de densidad intermedia con rumbo a hacerse LDL. Estos remanentes o lipoproteínas de densidad intermedia son muy aterogénicas y pueden jugar un papel importante como causante de patología debido a su acumulación como resultado de su asociación con alteraciones metabólicas²⁸. Después de la hiperlipoproteinemia Tipo 2, en la cual hay un aumento combinado de las LDL y de las VLDL, la hiperlipoproteinemia Tipo 4 es la segunda hiperlipoproteinemia más común y produce una hipertrigliceridemia marcada. En esta enfermedad (Tipo 4), por cada incremento de un 1 mg/dl del

colesterol total, hay un aumento de 5 mg/dl de los triglicéridos en plasma a una proporción bastante consistente de 1 a 5²⁹.

Los **Quilomicrones** normalmente se observan solamente cuando el paciente no está en ayunas. Las 2 excepciones son las hiperlipoproteinemias Tipo 1 y Tipo 5²⁷. En la del Tipo 1, hay una ausencia del gen involucrado en la producción de la lipoprotein lipasa (LPL). Normalmente, las grasas ingeridas se descomponen para cruzar la mucosa intestinal y, después, se combinan otra vez en TG para incorporarse en la forma de quilomicrones. Entonces, estos quilomicrones son transportados por la linfa a través de los conductos torácicos y después pasan al sistema venoso y arterial. Sin embargo, debido a la ausencia de la LPL, los quilomicrones permanecen en la fase de ayunas y no son metabolizados en ácidos grasos libres. Después de pasar la noche en refrigeración, el plasma de un paciente Tipo 1 en ayunas muestra en el tope una capa densa de quilomicrones, mientras que debajo de ésta permanece claro. Se puede hacer el diagnóstico de la enfermedad Tipo 1 sólo con esta observación y sin medir el nivel de los TG en plasma, el cual pueda llegar a ser tan alto como de 10,000 y hasta 12,000 mg/dL. En la enfermedad Tipo 5, también hay anomalía en los quilomicrones debido a la deficiencia de la LPL y, a su vez, hay una producción excesiva de VLDL. En este Tipo 5, el plasma refrigerado tiene encima una capa densa de quilomicrones y debajo de ésta está difusamente turbio, debido a un marcado aumento de las VLDL. Este tipo de observación del plasma por sí solo no es suficiente para hacer el diagnóstico, como en el caso de la enfermedad Tipo 1. La enfermedad Tipo 5 puede ser un raro trastorno genético. No obstante, su forma más común está asociada con la diabetes mellitus, aunque la severidad de la enfermedad Tipo 5 no está necesariamente relacionada con los niveles de glucosa en sangre. La insulina es un cofactor esencial para la LPL³⁰ y la terapia con insulina puede contribuir marcadamente y de manera impredecible a la lipólisis de los quilomicrones y de las VLDL. Por lo tanto, en esta situación, la insulina debe administrarse ante una inadecuada lipólisis a pesar de una hiperglicemia moderada. La enfermedad Tipo 5, especialmente la forma asociada con la diabetes mellitus, está mucho más ligada a la EC, así que, un tratamiento agresivo es lo más indicado. La enfermedad Tipo 3²⁷ es rara y ocurre cuando hay un metabolismo incompleto de los quilomicrones, el cual resulta en remanentes de quilomicrones, también conocidos como lipoproteínas de densidad intermedia. Los quilomicrones, por sí solos, no causan aterosclerosis, pero los remanentes sí, de tal manera, que el tratamiento del Tipo 3 es imprescindible, principalmente con el fenofibrato.

La Lipoproteína(a) [**Lp(a)**] tiene una probada asociación en la génesis de aterosclerosis³¹. Actualmente, la Lp(a) es un tipo de LDL con un grupo lateral conocido como "*kringle*", esta combinación es muy aterogénica, debido a un aumento en la oxidación de Lp(a) en comparación con las otras LDLs. Además, la Lp(a) es muy trombogénica y contribuye significativamente a un aumento del riesgo en el desarrollo de la placa de aterosclerosis, ruptura y oclusión de la arteria coronaria, debida a un trombo. El tratamiento específico de la Lp(a) es muy difícil y muy desalentador y una disminución agresiva de las LDL es lo más apropiado. La disminución específica de la Lp(a) es muy limitada y solo el ácido nicotínico tiene algún efecto. Hoy en día, este tratamiento no ha dado resultados impresionantes³².

OTROS FACTORES DE RIESGO PARA LA ATEROESCLEROSIS

Se ha demostrado que la **Homocisteína** es un factor de riesgo CV, pero el beneficio de su tratamiento está todavía en discusión. El mecanismo por el cual la hiperhomocisteinemia puede causar enfermedades CV no se ha precisado. Su asociación con la aterosclerosis se considera definitiva, pero es escasa la evidencia clínica de los beneficios que se tienen como consecuencia de la disminución de los niveles de homocisteína³³. Parece ser que la homocisteína tiene efectos tóxicos en el endotelio: es trombogénica, aumenta la incidencia de trombosis, incrementa el colágeno y disminuye el óxido nítrico disponible. Una disminución de la homocisteína plasmática puede ocurrir mediante la administración de una combinación de vitamina B₆ (piridoxina), ácido fólico y vitamina B₁₂. Sin embargo, los beneficios de este tratamiento han sido cuestionados debido al posible fracaso en disminuir el riesgo CV³⁴ y hasta de aumentarlo³⁵. Por lo tanto, es necesario tener precaución con el manejo de la hiperhomocisteinemia en la población, ya que a pesar del aumento de riesgo CV asociado, los beneficios terapéuticos pueden no estar justificados dados los riesgos relacionados con el tratamiento.

Factores inflamatorios. Hay múltiples factores inflamatorios los cuales parecen jugar un papel en el desarrollo de la aterosclerosis³⁶. Las Selectinas P y E se considera que juegan un papel en el desarrollo de la aterosclerosis, ya que contribuyen a la inicial inflamación vascular, así como a la adhesión de los monocitos. Desafortunadamente, no existen análisis clínicos relevantes para las Selectinas P y E. Además la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), juegan un papel importante en la adhesión y trasmigración de los macrófagos. La ICAM-1 es expresada por los macrófagos y las células endoteliales después que éstas son activadas por la interleukina (IL)-1, el factor alfa de necrosis tumoral (TNF α) y el interferón (INF)- γ . La ICAM-1 aumenta con el cigarrillo y disminuye con las estatinas. También la IL-6 y la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP)-1 son producidas por las células endoteliales para fomentar el crecimiento de las placas ateroscleróticas y la IL-6 es también un inductor mayor de la PCR-us arterial y hepática.

A pesar del interés entre la asociación de los factores inflamatorios de riesgo y la aterosclerosis, es necesario tener en cuenta que las LDLs son el estándar de oro de los factores de riesgo CV³⁷. Sin embargo, parece ser que de todos estos factores inflamatorios, la PCR-us es la que más utilidad clínica tiene³⁸. La medición específica de la PCR-us es imprescindible, aunque es la misma proteína C-Reactiva simple, ya que la PCR-us refleja la actividad inflamatoria de las arterias y es, definitivamente, otro factor de riesgo CV. Además, es posible que induzca la formación directa de la aterosclerosis y parece predecir el riesgo del síndrome coronario agudo. También, la PCR-us puede predecir futuros eventos CV en individuos sanos y en pacientes con enfermedades CV sin prestar atención a los niveles de lípidos en sangre y, tal vez, manifieste un estado de hiperrespuesta al daño vascular y tenga una parcial predeterminación genética³⁹. La PCR-us elevada indica los pacientes que tienen más probabilidad de responder a las estatinas; se ha demostrado que las estatinas pueden disminuir la PCR-us y que la ezetimiba la aumenta⁴⁰. De esta manera, se elimina cualquier argumento que indique que debemos incrementar la dosis de una estatina al máximo para conseguir una disminución de la PCR-us. Se necesita una serie de curvas de dosis/respuesta estatina/PCR-us, ya que probablemente, todas las estatinas disminuyen la

PCR-us en relación directa a la potencia individual de la estatina en aproximadamente un 6% cada vez que se dobla la dosis de la misma. Con las LDL, la reducción del 6% es lo que parece ocurrir cada vez que se dobla la dosis de una estatina específica⁴⁰.

El otro factor inflamatorio de riesgo cuyo dosaje está disponible en el mercado es la Lp-PLA₂. Hay informes que la señalan como un factor de predicción de riesgo CV, independiente de la PCR-us⁸. La Lp-PLA₂ es una enzima que puede contribuir directamente al desarrollo de la aterosclerosis por medio de la generación de elementos inflamatorios.

Probablemente la PCR-us ha sido usada de manera exagerada por algunos médicos. Sin embargo, la negativa de pago para la PCR-us por parte de algunas agencias estadounidenses de *Medicare* (por ejemplo, en el estado de Kentucky, *AdminaStar Federal Transmittal 408*, Septiembre 2006) puede causar problemas en cuanto a la disponibilidad de análisis clínicos útiles aun cuando las solicitudes han sido apropiadamente solicitadas.

Goldhaber-Fiebert y colaboradores estudiaron pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 en el área rural de Costa Rica. Realizaron un estudio clínico controlado en una comunidad (concentrado en un grupo específico) para determinar si cubriendo los requerimientos nutritivos y de ejercicios se beneficiaba el control de la glicemia y los factores de riesgo CV asociados. Los autores encontraron que el grupo piloto de tal programa dio como resultado un mejor control de la glicemia y un encauzamiento favorable de otros factores de riesgo CV en estos pacientes diabéticos, estrategia que fue económicamente factible⁴¹. Al considerar los riesgos CV, la diabetes mellitus siempre debe tener máxima prioridad aunque estén ausentes síntomas CV aparentes. Estos pacientes deben recibir el mismo manejo agresivo que los pacientes de alto riesgo CV, incluyendo alcanzar un valor de LDL menor a los 70 mg/dL.

LA MUJER Y LA ENFERMEDAD CORONARIA (EC)

Es necesario considerar las características específicas de la enfermedad CV en la mujer, haciendo hincapié en que la EC es su mayor problema de salud aunque tienen menor probabilidad de morir por ella que los hombres⁴². Esto es ratificado por el hecho que las mujeres menores a los 75 años tienen más probabilidad de morir de un IAM cuando ocurre y que cuando está presente mujeres menores a los 50 años, la EC es especialmente maligna^{43,44}. Después de sufrir un IAM, la mujer menor a los 50 años tiene el doble de mortalidad que la de un hombre durante su hospitalización. Puede que haya diferencias metabólicas específicas en estas pacientes, como, por ejemplo, un estado inflamatorio alterado, así como unas arterias coronarias más pequeñas y una demora en su cuidado.

Independientemente del riesgo CV, están los temas de prevención y tratamiento. Independientemente del sexo, las pautas para la disminución de las LDL son cada vez más estrictas, incrementando su beneficio a cualquier paciente con alto riesgo CV en ambos sexos cuando se consigue un nivel de las LDL menor a los 70 mg/dL. Una vez establecida la EC en la mujer o bien porque el riesgo de padecerla es alto, se hace imprescindible tratar agresivamente todos los factores de riesgo CV: hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo,

diabetes mellitus y el SM. Tal manejo médico demora el desarrollo de EC clínica y salva la vida de muchas pacientes.

OTRAS ENFERMEDADES VASCULARES

El **Accidente Cerebro Vascular (ACV)**. Se ha demostrado la disminución de su riesgo con la reducción agresiva de las LDL, a pesar de que en el pasado reciente se creía que no había ninguna evidencia para apoyar tal manejo. El estudio denominado "*Heart Protection Study (HPS)*" en 2004 demostró disminución del ACV con simvastatina a una dosis diaria de 40 mg con la excepción de los pacientes con una enfermedad vascular cerebral ya existente⁴⁵. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el estudio llamado "*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*" llevado a cabo en el año 2004, mediante una prueba multicéntrica aleatoria por medio de un placebo y un grupo control, demostró disminución en los ACV de los pacientes diabéticos que estaban tomando atorvastatina a razón 10 mg por día⁴⁶. En 2006, el estudio "*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*" reportó una disminución en los ACV en pacientes que tomaban atorvastatina 80 mg diarios que habían sufrido un ACV recientemente o un ataque isquémico transitorio cerebral sin una EC detectada⁴⁷. Sin embargo, en SPARCL hubo un aumento leve de ACV hemorrágicos, pero el número pequeño de pacientes de este grupo hizo difícil el que se llegara a conclusiones acerca de los riesgos y beneficios de las estatinas en este grupo. Por lo tanto, hay, en general, buena evidencia clínica que apoya el beneficio de una disminución agresiva de las LDL en pacientes con ACV.

La **Enfermedad vascular periférica (EVP)**, la cual también se llama aterosclerosis periférica, es el término clínico más adecuado para describir la estenosis, oclusión y aneurismas de la aorta y las arterias que divergen de la aorta con exclusión particular de las arterias coronarias⁴⁸. Hay evidencia clínica para respaldar el concepto que los pacientes con EVP tiene mayor probabilidad de que coexistan EC y ACV, dando como resultado un aumento en el riesgo de padecer un IAM y ACV más un aumento en la mortalidad por EC y ACV. Aún en ausencia de síntomas, EVP indica un elevado y significativo riesgo de morbilidad y mortalidad, por lo que son muy importantes las técnicas de sondeo para identificar los pacientes de riesgo⁴⁹. Los avances en las terapias percutáneas para muchos lechos vasculares han sido significativamente beneficiosos para los pacientes. El grosor en la capa íntima y media de las carótidas (IMT, del inglés *intima-media thickness*) se usa cada vez más como marcador para detectar la aterosclerosis⁵⁰. Se sabe que la IMT es un fuerte factor predictivo de afecciones vasculares a futuro como el ACV y el IAM, aunque el riesgo relativo establecido por la relación IMT es un poquito más alto para la ACV que para el IAM. Está bien establecido que la dislipidemia es un factor de riesgo independiente e importante para las complicaciones de la aterosclerosis y que el tratamiento de la dislipidemia beneficia a los pacientes con EVP⁵¹. Un mayor problema clínico es la consideración de que sea adecuado o no hacer una revascularización coronaria antes de cada cirugía vascular periférica mayor. En un estudio que incluyó a 5.859 pacientes que iban a ser sometidos a diversas intervenciones vasculares en 18 centros médicos de Veteranos Estadounidenses, 510 pacientes fueron escogidos al azar para que se les realizara o no la revascularización coronaria antes de su cirugía⁵². Al grupo de la revascularización se le realizó, ya sea una intervención

percutánea coronaria o un *bypass* coronario. A los de 30 días después de haberse llevado a cabo la cirugía vascular periférica un 12% del grupo al que se le hizo la revascularización y un 14% del grupo sin la revascularización tuvo un IAM, determinado por los niveles elevados de troponina, no habiendo, por lo tanto, una diferencia estadística significativa. La mayoría de estos pacientes recibieron betabloqueantes, así como estatinas durante el período pre-operatorio; estos fármacos posiblemente fueron los que protegieron al grupo de pacientes que recibió terapia médica al momento de la cirugía vascular. De esta manera, la revascularización coronaria antes de una cirugía vascular electiva no puede ser recomendada en pacientes con síntomas cardíacos estables. El estudio de Lindenauer et al, en el que se utilizaron betabloqueantes en los pacientes antes de ser sometidos a cirugía mayor no cardíaca, apoya aún más este concepto⁵³. En un extenso estudio retrospectivo de 782.969 pacientes en un total de 329 hospitales de los EE.UU. realizado durante entre los años 2000 y 2001, se encontró que el uso de betabloqueantes durante el período preoperatorio disminuyó el riesgo de muertes hospitalarias en los pacientes con alto riesgo CV, pero no en los pacientes de riesgo leve sometidos a una cirugía mayor de tipo no cardíaca.

La **Estenosis Aórtica**, la forma degenerativa de la válvula aórtica trivalva de la edad tardía de la vida, puede estar asociada a niveles elevados de LDL y Lp(a). Algunas evidencias clínicas han sugerido que es posible disminuir el desarrollo de la estenosis aórtica mediante el tratamiento con las estatinas⁵⁴. No obstante, la evidencia no ha sido uniforme. Cowell et al en el estudio SALTIRE⁵⁵ hicieron un estudio doble ciego, placebo-control en pacientes con estenosis aórtica calcificada y los grupos fueron escogidos al azar para recibir atorvastatina 80 mg por día (en 77 pacientes) o placebo (en 78 pacientes). Se registró una velocidad de eyección de la sangre de $0,199 \pm 0,210$ m por segundo por año en el grupo que recibió atorvastatina y $0,202 \pm 0,208$ m por segundo por año en el grupo placebo. De acuerdo a estos valores, no hubo una diferencia significativa y la progresión de la calcificación valvular en los dos grupos tampoco la tuvo. Los autores del estudio SALTIRE llegaron a la conclusión de que la terapia para disminuir los lípidos de manera intensiva no disminuye la progresión de la calcificación de la estenosis aórtica, así como tampoco su regresión. En cambio, Moura et al⁵⁶ estudiaron prospectivamente el efecto de la rosuvastatina a razón 20 mg cada día y encontraron un aumento en la velocidad de eyección a través de la estenosis aórtica de $0,24 \pm 0,30$ m por segundo por año en el grupo de control, mientras que en el grupo que recibió rosuvastatina, sólo hubo un aumento de $0,04 \pm 0,38$ m por segundo por año. Este estudio concluyó específicamente que la disminución de las LDL como blanco de la rosuvastatina significativamente retrasó la progresión hemodinámica de la estenosis aórtica. Obviamente, los pacientes más propensos a padecer una estenosis aórtica degenerativa que involucre a la válvula aórtica trivalva están dentro del grupo con más probabilidad de desarrollar EC. Por lo tanto, un buen argumento parece ser que la disminución de las LDL en estos pacientes con estenosis aórtica es beneficiosa y simultáneamente puede reducir la incidencia de EC.

SÍNDROME METABÓLICO (SM)

Aparentemente, este síndrome es el mayor problema médico en todo el mundo y está asociada a la enfermedad CV⁵⁷. Por definición,

el SM está presente si un paciente tiene 3 de los 5 componentes principales⁵⁷⁻⁵⁹ (cuadro 1).

Una marcada obesidad es la parte clave y controlable del SM en todas las edades y refleja parte del manejo crítico de la enfermedad⁵⁷. Un buen control de peso puede contribuir marcadamente al manejo de muchos de los componentes del síndrome incluyendo la reducción de los TG, de la hipertensión, así como de la glucosa en sangre; también ocurre un aumento de las HDL con la disminución de peso. Otros componentes significativos del SM son los niveles elevados de las LDL densas, resistencia a la insulina, hiperuricemia y un nivel alto del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI)-1. En Costa Rica, la obesidad abdominal, la inactividad física y una mala dieta son considerados factores de riesgo mayor para sufrir un IAM⁶⁰.

EL MANEJO DE LOS PACIENTES HIPERCOLESTEROLÉMICOS DE RIESGO

El sistema de clasificación por tipos en la hipercolesterolemia es un método conveniente para comunicarnos mientras se acepte que éste solamente describe fenotipos, lo cual permite un programa específico de manejo; pero, no denota los mecanismos bioquímicos y genéticos fundamentales. Los enfoques que yo utilizo en la práctica clínica son los siguientes (se va a hacer mención del Tipo 1 en la sección del Tipo 5):

Tipo 2a: El mayor problema asociado con la hipercolesterolemia pura es la marcada predisposición a desarrollar EC. Hay un metabolismo deficiente del colesterol y de las LDL y, para alterar favorablemente este metabolismo, las estatinas son la piedra angular y el fármaco inicial para comenzar el tratamiento después de una dieta restringida de colesterol y grasas saturadas. En el paciente de alto riesgo y con EC diagnosticada, o en un paciente con diabetes mellitus, la meta es alcanzar un nivel de las LDL menor a los 70 mg/dl. Sin embargo, la estatina puede no dar resultados satisfactorios, así que se necesita incluir otras clases de fármacos. El uso de la ezetimiba, la cual aborda el problema clínico mediante un mecanismo diferente,

bloquea la absorción del colesterol en el intestino delgado y, por lo tanto, representa un acercamiento distinto y efectivo. Recetar ezetimiba junto con una estatina, puede dar como resultado la disminución de un 25% adicional de las LDL. Las resinas (colestiramina, colestipol y colesevalem), las cuales forman enlace con los ácidos biliares, pueden también contribuir a alcanzar la meta terapéutica y ayudan a que más colesterol plasmático se convierta en ácidos biliares en el intestino. El fenofibrato y el ácido nicotínico añadido a una estatina también disminuyen más las LDL, aunque el riesgo de producir una miopatía e inflamación del hígado es mayor. El Gemfibrozil tiene demasiada toxicidad al ser administrada junto con una estatina; ya existe la contraindicación de utilizarlos juntos. El Policosanol también parece ofrecer algún beneficio adicional para disminuir las LDL, el cual se discutirá en la sección siguiente.

Tipo 2b: Esta hiperlipoproteinemia y la del Tipo 4 son las hiperlipoproteinemias más prevalentes. Para la del Tipo 2b, una estatina es el tratamiento clave pero incluye también todas las demás posibilidades discutidas en Tipo 2a. En vista de que en el Tipo 2b están aumentadas las VLDL así como las LDL, se necesita hacer más énfasis en los medicamentos que disminuyen los TG, tales como el fenofibrato (nunca gemfibrozil combinado con una estatina), el ácido nicotínico y los ácidos grasos tipo Omega 3.

Tipo 3: El mayor problema clínico de esta hiperlipoproteinemia bastante rara es la presencia de remanentes de quilomicrones (lipoproteínas de densidad intermedia). Es necesario sospechar el diagnóstico y después confirmarlo por técnicas inmunoquímicas. Los fibratos son los fármacos de elección después de restringir la ingesta de glucosa y TG.

Tipo 4: Esta hiperlipoproteinemia y el Tipo 2b representan las dos formas más comunes de hiperlipidemia. El problema es la sobreproducción de TG incluyendo a las VLDL. La clave para el manejo inicial es una dieta baja en calorías, glucosa y alcohol. Los fibratos son el fármaco inicial de elección, especialmente el fenofibrato, si hay una EC definitiva, alto riesgo de ésta, o un aumento persistente de las LDL, las cuales necesitan el uso asociado de una estatina, por

Cuadro 1
Componentes del síndrome metabólico (3 de 5 criterios)

COMPONENTES	VALORES NORMALES
1. Aumento en la circunferencia de la cintura	≥102 cm (≥40 pulgadas) en hombres ≥ 88 cm (≥35 pulgadas) en mujeres
2. Triglicéridos elevados en ayunas y sin tratamiento	≥150 mg/dl (1.7 mmol/l)
3. Lipoproteínas de alta densidad disminuidas	<40 mg/dl (0.9 mmol/l) en hombres <50 mg/dl (1.1 mmol/l) en mujeres
4. Hipertensión (sin tratamiento)	≥130/85 mm Hg
5. Hiperglicemia (sin tratamiento)	≥110 mg/dl

lo menos, a una dosis mínima. Si el valor óptimo de los TG (menor a los 150 mg/dL) no es alcanzado, el segundo fármaco de elección debe ser el ácido nicotínico, principalmente en la forma estable y de liberación prolongada. Se pueden añadir libremente los ácidos grasos del tipo Omega-3 a una dosis de 2.000 mg tres veces cada día e inmediatamente después de cada comida, ya que éstos contribuyen significativamente a la disminución de los triglicéridos, así como por sus efectos vasodilatadores y antitrombóticos.

Tipo 5: Esta hiperlipoproteinemia abarca ambos tipos de hiperquilomicronemia (porque hay una deficiencia de la LPL) y aumenta las VLDL, debido a su sobreproducción. Existe una forma genética rara cuyo manejo básico es parecido al tratamiento del Tipo 1, la cual solamente responde a una restricción de los TG normales en la dieta y los de cadena intermedia (8 hasta 12 carbonos). Sin embargo, contrario al Tipo 1, el Tipo 5 tiene un riesgo significativo para aterosclerosis, especialmente la forma asociada con la diabetes mellitus. En esta última es la forma más común y el manejo es esencialmente el mismo al que se usa con la del Tipo 4, con la excepción de que es imprescindible un control óptimo de la diabetes. Desde que la insulina es un cofactor esencial para la enzima LPL, necesitamos recordar que en una situación extrema de severa y persistente hipertrigliceridemia, que pone al paciente en riesgo de una pancreatitis (TG > 1,000 mg/dl), está indicada la adición de insulina aun con solo un aumento leve de la glucosa plasmática, la cual por sí sola no requeriría insulina. En tales casos, la insulina puede controlar los TG, ya que de otra manera es imposible lograrlo.

OTROS CONCEPTOS SOBRE EL MANEJO DE LOS LÍPIDOS

¿Qué tanto disminuir las LDL? Desde 2004, el nuevo valor óptimo de las LDL en pacientes con alto riesgo CV, incluyendo a los pacientes con diabetes mellitus, es menor a los 70 mg/dL⁶¹. Este consenso total de asignarle este valor a las LDL se deriva del promedio de los resultados de algunos estudios los cuales demuestran un beneficio significativo del tratamiento de las LDL de manera agresiva con estatinas en pacientes con alto riesgo CV. El estudio REVERSAL dio como resultado una media para las LDL menor a los 79 mg/dL²; el estudio PROVE-IT³ dio como valor promedio 62 mg/dL y el estudio TNT⁴ dio como valor más bajo promedio 77 mg/dL, todos con atorvastatina; el estudio ASTEROID de la regresión de aterosclerosis con rosuvastatina⁵ obtuvo como valor promedio de las LDL 61 mg/dL. Sin embargo, en un subestudio del PROVE IT, Wiviott et al⁶² reportaron que entre 1.825 pacientes divididos según sus niveles de LDL en 5 grupos (>100, >80 a 100, >60 a 80, >40 a 60 y <40 mg/dL) los grupos de <40 mg/dL y de >40 a 60 mg/dL tuvieron menores eventos cardíacos como muerte, IAM, miocardiopatía isquémica recurrente y revascularización coronaria en un lapso de 4 meses. Esto es consistente con lo observado en la **hipobetalipoproteinemia**. Hay al menos dos anomalías genéticas que están asociadas a bajos niveles de lipoproteínas apoB. La primera, abetalipoproteinemia recesiva es un estado homocigótico que está asociado a niveles muy bajos de colesterol y apoB en plasma⁶³. Este estado homocigótico está asociado a un defecto de la absorción severa de las grasas, degeneración espino-cerebelar, degeneración retiniana y acantocitosis. No obstante, los heterocigóticos con este rasgo son asintomáticos. También, hay otro trastorno heredado, que se conoce como hipobetalipoproteinemia

familiar. Raramente, la hipobetalipoproteinemia está relacionada con alguna evidencia clínica de EC y se puede postular que las LDL muy bajas pueden prevenir la aterosclerosis⁶⁴. Por lo tanto, ésta y otras evidencias clínicas apoyan el concepto de que las LDL muy bajas son mejores para el paciente de alto riesgo CV. Por lo tanto, aunque las concentraciones basales de LDL en un paciente de alto riesgo estén bajas, será mejor alcanzar un nivel significativamente más bajo, utilizando el modelo de la abetalipoproteinemia severa, aunque llegar a un estado similar parece muy inverosímil.

Estabilización de la placa aterosclerótica vs. regresión. A pesar de la buena evidencia clínica que ha comprobado la regresión de la placa aterosclerótica, el tema clínico más importante actualmente en la cardiología es la estabilización de esta placa⁶⁵. La estabilización de la placa aterosclerótica que tiene el alto riesgo de romperse (ésta es, la placa vulnerable) es uno de los efectos clave de las estatinas. Tal placa puede no tener ninguna significancia hemodinámica y cuya intrusión en el lumen arterial sea de solamente un 40%, pero puede tener un alto riesgo de ruptura debido al núcleo denso de lípidos cubierto con una capa fibrosa delgada. Es la estabilización de la placa el objetivo del tratamiento agresivo del colesterol total y de las LDL para disminuir la incidencia de eventos coronarios. Esto se sustenta en el hecho que aproximadamente un 90% de los IAM provienen de la ruptura de este tipo de placa, seguida de la formación de un trombo oclusivo.

DIETAS Y FÁRMACOS ALTERNATIVOS

El **Policosanol** se ha usado para tratar niveles elevados de colesterol total, así como de las LDL. Hay una extensa literatura disponible, donde la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en Cuba⁶⁶. El policosanol para propósitos terapéuticos se obtiene de la caña de azúcar a manera de una mezcla de alcoholes alifáticos primarios de cadena larga. Los investigadores cubanos han reportado algunas reducciones bastante impresionantes de las LDL hasta de un 29-30% y los Laboratorios Dalmer S.A. de La Habana han apoyado la mayoría de los estudios. Sin embargo, un estudio reciente realizado por Berthold *et al* publicado en *JAMA*, con un total de 143 pacientes utilizó placebo durante 6 meses así como dieta⁶⁷ a lo que siguió un tratamiento doble ciego de 12 semanas en 5 grupos seleccionados al azar con placebo, 10, 20, 40 y 80 mg de policosanol diarios. Estos autores reportaron que durante las 12 semanas del estudio, el policosanol a la dosis regular (10 a 20 mg cada día) y a dosis altas (40 a 80 mg cada día) no dio como resultado una disminución significativa de los lípidos. Wright *et al*, en un estudio de la Universidad de Kentucky con un grupo control sin placebo, que utilizó una formulación del policosanol proveniente de la caña de azúcar conseguida en los EE.UU, en una dosis de 10 mg, 2 veces al día hallaron una disminución significativa de las LDL de un 17% en cada uno de los grupos⁶⁸. Uno de estos grupos fue aquel cuyos pacientes no toleraron ningún tratamiento con una estatina y, el otro grupo, estuvo constituido por aquellos pacientes que no alcanzaron el valor adecuado de las LDL a pesar de haber tomado una dosis máxima de estatina u otra terapia combinada.

Por lo tanto, una terapia segura adicional para disminuir los lípidos, como el caso de policosanol, parece importante para muchos pacientes; el estudio de Berthold *et al*⁶⁷ causa preocupaciones acerca de la falta de efectividad y el estudio de Wright *et al*⁶⁸ demuestra el

valor y seguridad del policosanol, pero no con el grado de eficacia reportado por Cuba. ¿Cuáles son las explicaciones de estos resultados tan contrastantes? Como Berthold *et al*⁶⁷ sugirieron, es posible que haya factores étnicos y alimenticios involucrados, y aunque estos autores no consideran la duración de su prueba un factor, hay datos que indican que el policosanol causa una disminución de las LDL y un aumento de las HDL hasta en 6 meses, citado por el Manual de Producto de Dalmer-Exakta, disponible en 1994^{69,70}.

Lo más importante aquí es la necesidad de un estudio clínico de gran envergadura, que abarque a diversas razas de diversos países de los continentes: Europa, América de Norte y América del Sur. No obstante, esto es difícil que ocurra, porque no hay un producto de marca registrada que pudiera recibir los cientos de millones de dólares necesarios por parte de una compañía farmacéutica para apoyar tal esfuerzo. Por lo tanto, las decisiones clínicas acerca del uso de policosanol dependerán de la seguridad aparente, alguna eficacia documentada y los resultados favorables de futuros y pequeños estudios clínicos fuera de Cuba.

CAUCES FUTUROS

Si analizamos los cinco estudios claves sobre las consecuencias de la terapia realizada con las estatinas⁷¹⁻⁷⁵, se nota que el mayor beneficio lo da un tratamiento agresivo contra el colesterol y las LDL. Sin embargo, a pesar de la disminución de casi un 40% de los eventos cardiovasculares dada por este manejo, queda por establecer una diferencia en el restante 60% de los pacientes. Por lo tanto, la clave futura es disminuir la brecha de tratamiento, en parte por falla de los médicos y de los pacientes en seguir lo que puede ofrecerles una medicina basada en la evidencia. Gran parte del fracaso también se debe a nuestra falta de entendimiento de los mecanismos básicos como la inflamación, las reacciones inmunológicas y la genética. Un aumento en nuestro conocimiento y las resoluciones a estos problemas serán imprescindibles para mejorar los resultados de los pacientes con alto riesgo a padecer de enfermedades CV.

CONCLUSIÓN

La EC es el mayor problema médico existente en el mundo. No es solamente una preocupación del mundo occidental como se pensaba anteriormente. Ahora, existe una mayor evidencia de que una agresiva disminución del colesterol total y de las LDL puede reducir la morbilidad y mortalidad de la EC. La disminución de los factores de riesgo inflamatorios también sea, posiblemente, de importancia; no obstante, el estándar de oro para medir el riesgo CV todavía siguen siendo las LDL. El acuerdo de que la mayoría de los médicos utilicen la información más actualizada en sus prácticas es todavía un desafío. La aceptación de tal conocimiento apoyado en la evidencia médica es un problema significativo, y el continuo mejoramiento de la calidad en cuanto al manejo del paciente sigue siendo un asunto de interés. Las terapias farmacológicas para prevenir las enfermedades CV permanecen primitivas aún para un futuro próximo, pero la terapia basada en la genética tiene la probabilidad de ocupar el primer plano en un futuro lejano.

REFERENCIAS

1. Sytkowski P, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1635-41.
2. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial (REVERSAL). *JAMA* 2004;291:1071-80.
3. Cannon C, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes (PROVE-IT). *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
4. LaRosa J, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK, for the 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.
5. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, *et al*. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID Trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
6. Snow V, Aronson MD, Hornbake R, *et al*, for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:644-9.
7. Ridker P, Cannon CP, Morrow D, *et al*. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
8. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ Adds to Risk Prediction of Incident Coronary Events by C-Reactive Protein in Apparently Healthy Middle-Aged Men From the General Population. *Circulation* 2004;110:1903-8.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al*, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-controlled study. *Lancet* 2004;364:937-52.
10. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
11. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
12. Azen S, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, *et al*. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events. Long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation* 1996;93:34-41.
13. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, *et al*. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
14. Brown B, Zambon A, Poulin D, *et al*. Use of niacin, statins, and resins in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):52B-9B.
15. Cromwell W, Otvos, JD. Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Reports* 2004;6:381-7.
16. Mackey R, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, *et al*. Lipoprotein subclasses and coronary artery calcium in postmenopausal women from the Healthy Women Study. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):71i-6i.
17. Koba S, Hirano T, Kondo T, *et al*. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. *Am Heart J* 2002;144:1026-35.
18. Robins S, Collins D, Wittes JT, *et al*. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. *JAMA* 2001;285:1585-91.

19. Sacks F, for the Expert Group on HDL Cholesterol. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002;90:139-43.
20. Morgan J, Carey C, Lincoff A, Capuzzi D. High-density lipoprotein subfractions and risk of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Reports* 2004;6:359-65.
21. Olsson A. Presented at the XIV International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, New York 2001.
22. Avorn J. Torcetrapib and atorvastatin-should marketing drive the research agenda? *New Engl J Med* 2005;353:2573-6.
23. Berenson A. Heart pill to be sold by itself. *New York Times* (July 26, 2006).
24. Ballantyne C, Abate N, Yuan Z, *et al.* Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005;149:464-73.
25. Sullivan M. Torcetrapib's Fate May Not Doom Other HDL Raisers. *Cardiology News* 2007;5:1.
26. Loftus P. Merck Confirms Heart-Drug Trials After Pfizer's Halt. *The Wall Street Journal*, December 13, 2006:D9.
27. Fredrickson D, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins--an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276:34-42, 94-103, 48-56, 215-25, 73-81.
28. Chait A, Brunzell JD, Albers JJ, Hazzard WR. Type-III hyperlipoproteinaemia (remnant removal disease): insight into the pathogenetic mechanism. *Lancet* 1977;1:1176-8.
29. Hokanson J, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
30. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:219-26.
31. Deb A, Caplice NM. Lipoprotein (a): new insights into mechanisms of atherogenesis. *Clin Cardiol* 2004;27:258-64.
32. Gotto A. The new cholesterol education imperative and some comments on niacin. *Am J Cardiol* 1998;81:492-4.
33. Chai A, Abrams J. Homocysteine: a new cardiac risk factor. *Clin Cardiol* 2001;24:80-4.
34. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
35. Bona K, Njolstad I, Ueland PM, *et al.* for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.
36. Oliveira G. Novel Serologic Markers of Cardiovascular Risk. *Current Atherosclerosis Reports* 2005;7:148-54.
37. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
38. Ridker P. Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004;2(Suppl 1):4-9.
39. Shamma N, Dippel E. Inflammation and cardiovascular risk: an overview. *International J Angiol* 2004;13:161-7.
40. Sager P, Melani L, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E, for the Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003;92:1414-8.
41. Goldhaber-Fiebert J, Tristan ML, Goldhaber-Fiebert SN, Nathan D. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. *Diabetes Care* 2003;26:24-9.
42. Whayne T. Women and cardiovascular disease-prevention of heart disease. *International J Angiol* 2006;14:218-4.
43. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:217-25.
44. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-81.
45. HPS(HeartProtectionStudy). Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. The Heart Protection Study Collaborative Group. *The Lancet* 2004;363:757-67.
46. CARDS(Investigators). Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004;364:685-96.
47. SPARCL(Investigators). High-dose atorvastatin after stroke or transient Ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
48. Hirsch A, Haskal ZJ, Hertzner NR, *et al.*(writing committee). Management of patients with peripheral arterial disease. ACC/AHA Pocket Guideline, March 2006:1-62.
49. Singh K, Patel MR, Zidar JP, Kandzari DE. Peripheral arterial disease: an overview of endovascular therapies and contemporary treatment strategies. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:55-68.
50. Lorenz M, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
51. HPS(HeartProtectionStudy). MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. The Heart Protection Study Collaborative Group. *The Lancet* 2002;360:7-22.
52. McFalls E, Ward HB, Moritz TE, *et al.* Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *New Engl J Med* 2004;351:2795-804.

53. Lindenauer P, Pekow P, Wang K, *et al.* Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *New Engl J Med* 2005;353:349-61.
54. Conti C. Can calcific aortic stenosis be prevented? *Clin Cardiol* 2002;25:201-2.
55. Cowell S, Newby DE, Prescott RJ, *et al.* for the Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
56. Moura L, Ramos SF, Zamorano JL, *et al.* Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554-61.
57. Ninomiya J, L'Italien G, Criqui MH, *et al.* Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004;109:42-6.
58. Grundy S, Brewer B, Cleeman JI, *et al.* for the Conference Participants. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
59. Grundy S. Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1093-100.
60. Kabagambe E, Baylin A, Campos H. Nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica: modifiable risk factors, population-attributable risks, and adherence to dietary guidelines. *Circulation* 2007;115:1075-81.
61. Grundy S, Cleeman JI, Merz CN, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
62. Wiviott S, Cannon CP, Morrow DA, *et al.* for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1411-6.
63. Pullinger C, Hillas E, Hardman DA, *et al.* Two apolipoprotein B gene defects in a kindred with hypobetalipoproteinemia, one of which results in a truncated variant, apoB-61, in VLDL and LDL. *J Lipid Res* 1992;33:699-710.
64. Rabkin S, Ledwich R, Mymin D. Myocardial infarction in familial hyper-alpha and hypo-beta-lipoproteinaemia. *Postgrad Med J* 1981;57:385-9.
65. Arbustini E, DelBello B, Morbini P. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999;82:269-72.
66. Hernandez F, Illnait J, Mas R, *et al.* Effect of Policosanol on Serum Lipids and Lipoproteins in Healthy Volunteers. *Curr Ther Res* 1992;51:568-75.
67. Berthold H, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of Policosanol on Lipid Levels Among Patients with Hypercholesterolemia or Combined Hyperlipidemia. *JAMA* 2006;295:2262-9.
68. Wright C, Zielke J, Whayne TF. Policosanol, an aliphatic alcohol sugarcane derivative: use in patients intolerant of or inadequately responsive to statin therapy. *Internat J Angiol* 2005;13:173-5.
69. Fernandez J. Eficacia y Tolerabilidad del Policosanol en Pacientes Argentinos con Hipercolesterolemia Tipo II. *Revista CNIC Cienc Biol* 1999;30:127-32.
70. Castano G, Mas R, Nodarse M, *et al.* One Year Study of Efficacy and Safety of Policosanol (5 mg twice daily) in the Treatment of Type II Hypercholesterolemia. *Curr Ther Res* 1995;56:296-304.
71. Scandinavian Simvastatin Survival Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
72. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
73. Downs J, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueyer W, Gotto AM. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
74. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JG, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
75. Sacks F, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.