

Guía del manejo de las dislipemias en los pacientes infectados por el VIH: recomendaciones farmacológicas

B. Clotet^a, L. Masana^b y J. Pedro-Botet^c

^aUnidad VIH y Laboratoris de Retrovirologia IRSI-CAIXA. Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

^bHospital Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

^cHospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción

La dislipemia, junto a otras alteraciones metabólicas, es uno de los problemas emergentes en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Hasta la introducción de dicha terapia, el infausto pronóstico de los pacientes infectados por el VIH podría explicar que otros problemas de salud como la enfermedad cardiovascular o la diabetes mellitus careciesen de trascendencia en la historia natural de la enfermedad¹. El impacto de las alteraciones metabólicas relacionadas con el TARGA, principalmente del metabolismo lipídico e hidrocarbonado, en la salud cardiovascular es todavía desconocido y motivo de debate. Por lo tanto, según las evidencias disponibles en otras situaciones en que el tratamiento se asocia a alteraciones del metabolismo lipoproteico y que cursan con un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, como la artritis reumatoide² o el lupus eritematoso sistémico³, parece razonable recomendar que los pacientes infectados por el VIH deberían ser evaluados y tratados de acuerdo con las recomendaciones de consenso utilizadas para la población general. Sin embargo, dadas las potenciales interacciones medicamentosas con los fármacos antirretrovirales, la elección del agente hipolipemiente debería limitarse a aquellos con una baja probabilidad de interacción. En este sentido, el

Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group⁴, basándose en las recomendaciones del Panel II del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁵, ha desarrollado unas guías clínicas preliminares para la evaluación y manejo de la dislipemia en los sujetos infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. Hasta que no tengamos un mayor conocimiento de la seguridad, eficacia e interacciones medicamentosas de los fármacos hipolipemiantes en los pacientes infectados por el VIH, consideramos que la reciente *Guía del manejo de las dislipemias en pacientes infectados por el VIH*⁶ representa un punto de partida útil en nuestro medio, basada en las características diferenciales de las prácticas mayoritariamente de riesgo para la infección por el VIH y la denominada “paradoja española” en cuanto a riesgo cardiovascular se refiere. A continuación, se exponen las directrices del tratamiento farmacológico de las alteraciones lipídicas en los pacientes infectados por el VIH.

Indicación de fármacos hipolipemiantes

Dado que el objetivo terapéutico en las situaciones de riesgo vascular es el descenso del colesterol vehiculado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), las estatinas serán los fármacos de elección. En caso de predominio de bajas concentraciones de colesterol vehiculado por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), deberá decidirse su utilización en monoterapia o en combinación con un fibrato^{7,8}.

En las hipertrigliceridemias el objetivo terapéutico es mantener las concentraciones de triglicéridos por debajo de 150 mg/dl, pero este objetivo suele ser inalcanzable por lo que nos conformaremos con las cifras más cercanas posible a ésta, que como mí-

Correspondencia: Dr. J. Pedro-Botet.
Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: 86620@imas.imim.es

Tabla 1. Fármacos para el tratamiento de las dislipemias

Fármaco	Rango dosis	Dosis usual	↓CT	↓cLDL	↑cHDL	↓TG
<i>Resinas</i>						
Colestipol	15-35 g	15 g				
Colestiramina	12-32 g	12 g	15-25%	20-30%	3-5%	10% (↑)
Filicol	6-24 g	12 g				
<i>Fibratos</i>						
Bezafibrato	400-600 mg	400 mg	5-15%	15-20%		30%
Fenofibrato micronizado	200-300 mg	200 mg	10-20%	15-25%	10-20%	30%
Gemfibrozilo	0,9-1,2 g	900 mg	5-10%	10-15%		40%
<i>Estatinas</i>						
Atorvastatina	10-80 mg	10 mg	34%	45%		16%
Fluvastatina	20-40 mg	40 mg	15%	20%		10%
Fluvastatina XL	160 mg	80 mg	24%	33%		14%
Lovastatina	20-80 mg	20 mg	17%	21%	3-8%	10%
Pravastatina	10-40 mg	40 mg	20%	30%		12%
Simvastatina	10-80 mg	20 mg	25%	35%		12%

CT: colesterol total; cLDL y cHDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de baja y alta densidad; TG: triglicéridos; XL: liberación modificada.

nimo no superen los 1.000 mg/dl en ayunas. En las formas más graves suele existir una anulación funcional de las lipasas, por lo que los fármacos de elección, los fibratos, son ineficaces. El manejo de estos pacientes debe basarse en dietas con muy escaso contenido en grasa, inferior a 30 g diarios de grasa total. Estas dietas son complejas de seguir, requieren la labor de dietistas y la aceptación del paciente. Medidas complementarias a la administración de fibratos pueden ser el uso de los derivados de aceites de pescado (w-3) a altas dosis.

En la tabla 1 se exponen los principales fármacos hipolipemiantes, su posología y sus efectos sobre el perfil lipídico. El ácido nicotínico es de difícil manejo y debe reservarse para casos especiales, y el papel del probucol es en la actualidad prácticamente nulo.

Resinas de intercambio iónico

Dentro de este grupo, disponemos en la actualidad de la colestiramina, el colestipol y el filicol.

Mecanismo de acción

Se unen a los ácidos biliares en el intestino delgado evitando su reabsorción y provocan su eliminación por vía fecal. La interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares originará un aumento en la utilización del colesterol por el hepatocito, provocando la disminución del *pool* de colesterol intrahepático y de forma secundaria un incremento de la expresión de los receptores de LDL.

Las resinas logran descensos en las concentraciones de colesterol total entre un 15 y un 25%, fundamentalmente de cLDL entre un 20 y un 30%, si bien su empleo en períodos prolongados consigue descensos medios de un 10%. Las resinas ele-

van las concentraciones de cHDL, pero también de triglicéridos. Han mostrado su eficacia al disminuir la morbilidad cardiovascular en el estudio de las Lipid Research Clinics⁹, e inducir regresión de las lesiones ateromatosas en el Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study¹⁰.

Efectos secundarios

Estos fármacos no se absorben, pero pueden provocar una mala tolerancia digestiva en forma de estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, flatulencia y epigastralgias, que con cierta frecuencia originan que el paciente abandone el tratamiento. Pueden interferir en la absorción de otros fármacos, sobre todo las vitaminas liposolubles y el ácido fólico. Para evitarlo se debe recomendar al paciente que separe la ingesta de otro fármaco entre una hora antes y cuatro después de la toma de las resinas. Su presentación galénica en forma de polvo hace necesaria su disolución en agua o bien en zumos, ya que su sabor y consistencia son desagradables para el paciente.

Indicaciones y posología

Están indicadas en pacientes con hipercolesterolemia pura (fenotipo IIa), y no se las debe prescribir a pacientes con hipertrigliceridemia (fenotipos IIb, III y IV). Pueden utilizarse en combinación con otros fármacos hipolipemiantes.

La dosis recomendada de colestiramina oscila entre 12 y 32 g/día, la de colestipol, entre 15 y 35 g/día y la de filicol, entre 6 y 24 g/día, repartidas entre dos y tres tomas, preferentemente antes de las comidas o justo después de ellas. Para mejorar la adhesión al tratamiento, se suele comenzar con dosis bajas que se van aumentando progresivamente.

Advertencias para pacientes en TARGA

Deberán administrarse separados al menos dos horas de la medicación antirretroviral para evitar alteraciones en la absorción de dicha medicación.

Fibratos

En este grupo se incluyen diversos fármacos derivados del ácido clorofenoxi-isobutírico: bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo.

Mecanismo de acción

Sus efectos están mediados por la activación de los receptores celulares, factores de transcripción, PPAR α , que actúan estimulando o inhibiendo determinados genes. Activan el gen de lipoproteinlipasa (LPL), apo AI y apo AII, e inhiben el de apo CIII, todo lo cual redundaría en un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico. También regulan genes que participan en la betaoxidación de los ácidos grasos.

Su acción hipolipemiente principal tiene lugar en la periferia, acelerando el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos al activar la LPL, la que se traduce en un descenso marcado de la concentración de triglicéridos. Los fibratos normalizan la composición de las lipoproteínas originando, además, un mayor catabolismo de las partículas ricas en colesterol, al aumentar la actividad de los receptores LDL. El aumento del cHDL que producen puede deberse de forma secundaria a la inhibición en la transferencia de ésteres de colesterol desde las partículas de HDL hacia las de VLDL.

En el Helsinki Heart Study¹¹, el gemfibrozilo mostró su eficacia en la disminución de la morbilidad cardiovascular. El estudio BECAIT¹² y el BIP¹³ demostraron que el bezafibrato también reduce los episodios coronarios, fenómeno que se asoció a su efecto sobre variables no lipídicas como factores hemorreológicos. El estudio VA-HIT ha demostrado que el gemfibrozilo disminuye la morbilidad cardiovascular en pacientes en prevención secundaria¹⁴.

Efectos secundarios

Por lo general, son fármacos bien tolerados. Pueden provocar molestias digestivas en forma de náuseas, diarreas y dolor abdominal. Se han descrito casos aislados de miositis, alopecia, erupciones cutáneas, impotencia y aumento de las transaminasas. Se unen a proteínas transportadoras, por lo que pueden desplazar a otros fármacos como los anticoagulantes orales. Si se asocian con fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden aumentar el riesgo de rabdomiólisis, especialmente el gemfibrozilo.

Indicaciones y posología

Son los fármacos de elección en hipertrigliceridemias aisladas o combinadas, y en los casos en los que consideremos necesario aumentar la concentración de cHDL.

Con su administración podemos lograr descensos en la concentración de los triglicéridos entre un 30 y un 40% y en la del cLDL entre un 10 y un 25% e incrementos en el cHDL de hasta un 20% en función del fibrato utilizado. Se administran preferentemente después de las comidas, repartidas en una a tres tomas al día en función del fibrato utilizado. Actualmente se recomienda la administración en dosis única tras la cena o la comida de un fibrato de liberación modificada, como el fenofibrato micronizado.

Advertencias para pacientes en TARGA

Los fibratos son sustratos del citocromo P450 CYP3A4 por lo que se debe controlar su administración junto con la mayoría de los antirretrovirales, administrándolos con un intervalo de unas 12 h de separación de la administración de los antirretrovirales. Debe controlarse, especialmente, su posible toxicidad muscular.

Estatinas

En la actualidad disponemos de diferentes tipos de estatinas: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina y atorvastatina.

Mecanismo de acción

Todas las estatinas actúan inhibiendo de forma competitiva la síntesis endógena del colesterol, al inhibir la acción enzimática de la 3-hidroxi 3-metilglutaril-CoA reductasa. Ello ocasionará una reducción del *pool* intracelular de colesterol en el hepatocito, provocando un incremento en la síntesis de receptores LDL y, consecuentemente, un incremento en el catabolismo de las LDL. Las estatinas muestran entre sí no sólo diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia sino también en su potencia y capacidad para bloquear la síntesis de colesterol. De forma paralela a los descensos en la concentración plasmática del cLDL, se observan descensos de los triglicéridos e incremento en la concentración plasmática del cHDL en función de la dosis utilizada. El efecto hipotriglicéridemiente parece estar en relación con la potencia hipolipemiente y con las concentraciones iniciales de triglicéridos; su efecto es mayor si éstos están elevados. Sin embargo, no son los fármacos de elección ante una hipertrigliceridemia aislada.

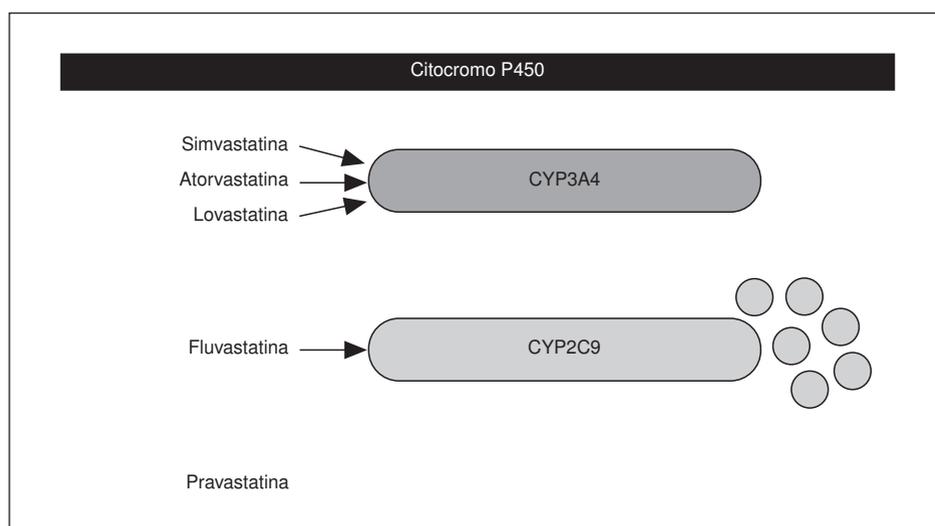


Figura 1. Metabolismo de las estatinas.

La pravastatina ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria (estudio WOSCOPS)¹⁵ y secundaria (estudio LIPID, CARE)^{16,17}. La lovastatina ha demostrado disminuir la morbilidad cardiovascular en prevención primaria (estudio AFCAPS/TexCAPS)¹⁸ y la simvastatina ha demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular y total en prevención primaria y secundaria (estudios 4S y HPS)^{19,20}.

Efectos secundarios

Se han descrito pocos efectos secundarios, entre los cuales destacan los trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas, cefalea e insomnio. La elevación de las transaminasas se observa en menos del 1%, es dependiente de la dosis y casi siempre suele presentarse en los tres primeros meses de tratamiento. Elevaciones tres veces superiores a su valor obligan a suspender el tratamiento. El cuadro clínico de rabdomiólisis es muy raro; más frecuente es observar elevaciones leves de las CK y sólo se requerirá la suspensión del tratamiento cuando se eleven más de 7 veces por encima de su valor normal. Recientemente se han descrito cuatro casos de miopatía con concentraciones séricas normales de CK asociadas al uso de estatinas²¹.

No es recomendable utilizarlas simultáneamente con los fibratos (está contraindicado el uso conjunto con gemfibrozilo), el ácido nicotínico, la ciclosporina, la eritromicina, el itraconazol y el ketoconazol entre otros fármacos, por el riesgo de provocar un cuadro de miopatía.

Indicaciones y posología

Son los fármacos con mayor capacidad hipocolesterolemizante. La reducción de las concentraciones

de colesterol dependerá del paciente y de la dosis. Así, a dosis bajas, conseguimos reducciones del cLDL de un 20-25% y a dosis elevadas de un 30-45%. Se pueden administrar en combinación con otros fármacos hipolipemiantes como las resinas. La combinación con fibratos es preferible reservar-la para el profesional experto en el control de dislipemias severas, debido al riesgo de provocar una miopatía. La dosis oscilará entre 10 y 80 mg/día dependiendo del fármaco elegido, en general en una sola toma antes de acostarse.

Advertencias para pacientes en TARGA

La lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina se metabolizan por el citocromo P450 CYP3A4 (fig. 1) por lo que interaccionarán con la mayor parte de los antirretrovirales. La fluvastatina se metaboliza fundamentalmente por el CYP2C9 aunque de forma secundaria también por CYP3A4 y 2C8.

La única excepción al metabolismo por el P450 es la pravastatina que es metabolizada por otras vías, lo que la convierte en la estatina de elección en los pacientes en TARGA, dado que la mayor parte de los antirretrovirales utiliza también la vía del P450, lo que puede producir graves interferencias farmacológicas.

Detección de dislipemias en la población infectada por el VIH

Al igual que en la población general, es importante destacar que la detección de una dislipemia en un individuo infectado por el VIH debe enfocarse como un aspecto más de la valoración global del riesgo cardiovascular. El diagnóstico se debe establecer según los datos clínicos y la confirmación de la dislipemia mediante una segunda determinación que incluya el

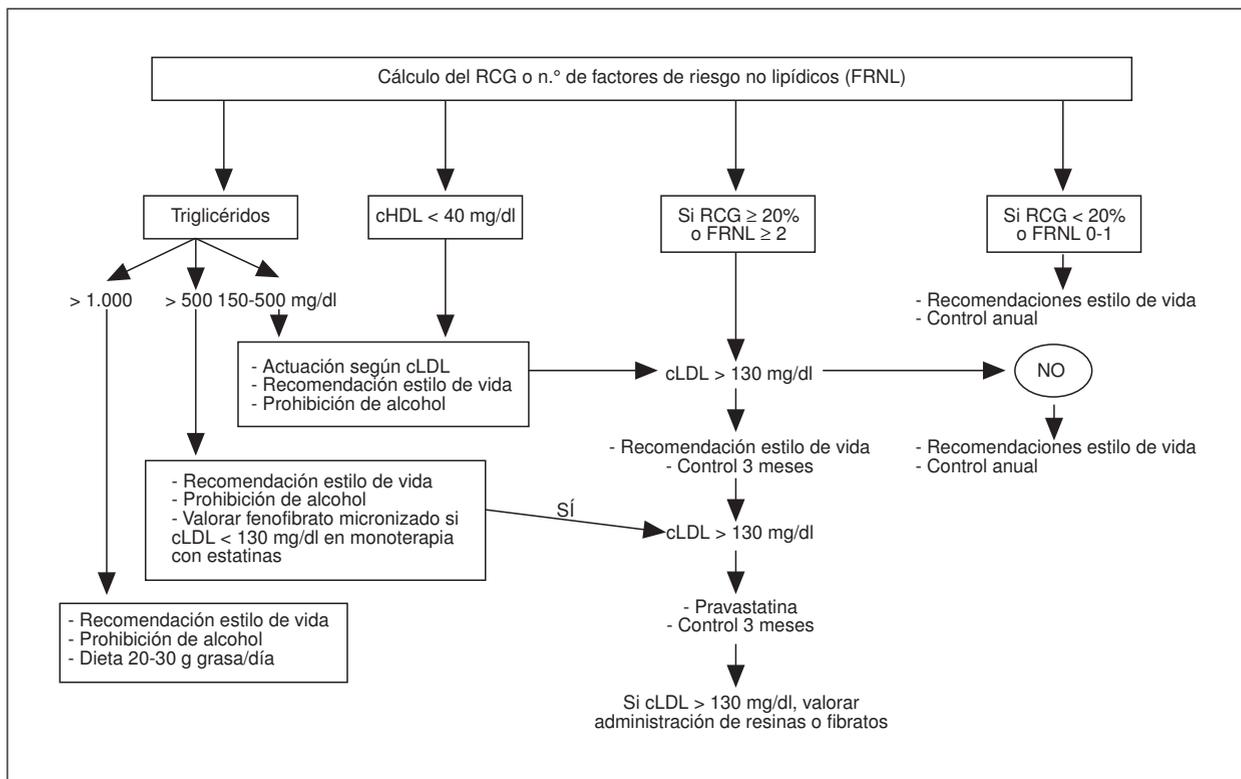


Figura 2. Algoritmo terapéutico en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por VIH. Factores de riesgo no lipídicos (FRNL): edad (varón ≥ 45 años, mujer ≥ 55 años), tabaquismo, hipertensión arterial y antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardíaca coronaria prematura (varón < 55 años, mujer < 65 años). RCG: riesgo cardiovascular global; cLDL y cHDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de baja y alta densidad.

cHDL, además de la concentración plasmática de colesterol total y triglicéridos, dos o tres semanas después de la primera. La concentración de cLDL se calcula mediante la fórmula de Friedewald²², siempre que los triglicéridos estén por debajo de 400 mg/dl:

$$cLDL \text{ (mg/dl)} = CT - [cHDL + TG/5]$$

$$cLDL \text{ (mmol/l)} = CT - [cHDL + TG/2,2]$$

La anamnesis y la exploración física del paciente se efectuarán siguiendo las pautas habituales en clínica médica. Una vez tipificada la dislipemia, se debe excluir mediante el examen físico y el estudio de laboratorio (glicemia, TSH, creatinina, proteinuria, proteinograma) las formas de dislipemia secundaria más frecuentes. En los casos que se sospeche un hiperlipemia genética deberá procederse al estudio familiar.

Estrategias de tratamiento

La enfermedad cardiovascular es de origen multifactorial, y la hipercolesterolemia debe ser considerada en el contexto de otros factores de riesgo; de ahí la importancia de evaluar el riesgo cardiovascular glo-

bal. Dado que el riesgo de presentar un episodio cardiovascular es muy distinto de unos individuos a otros, deberemos dirigir las medidas terapéuticas, en especial las farmacológicas, a los individuos con un mayor riesgo cardiovascular. En este sentido, la identificación de los factores de riesgo debe seguirse del cálculo del riesgo coronario para en último lugar intervenir sobre los factores modificables. Por tanto, la indicación del tratamiento dietético o farmacológico y el establecimiento del objetivo terapéutico se harán tras la valoración global del paciente, prestando atención a su edad, sexo, riesgo familiar y presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. La decisión de iniciar un tratamiento farmacológico con hipolipemiantes debe ser cuidadosamente sopesada, ya que no es un tratamiento con límite de tiempo, sino que su administración se prolongará de manera indefinida y, en la mayoría de los casos, toda la vida.

Prevención primaria

En la figura 2 se expone el algoritmo terapéutico en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por VIH.

Tabla 2. Posibles indicaciones del tratamiento combinando estatinas (pravastatina) y fibratos (fenofibrato micronizado) en la dislipemia del paciente con infección por el VIH

<p><i>Prevención primaria</i> Dislipemias mixtas primarias de origen genético: – Hiperlipemia familiar combinada – Disbetalipoproteinemia Pacientes con TG > 500 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas</p> <p><i>Prevención secundaria</i> Pacientes con cHDL < 40 mg/dl y TG > 150 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas especialmente si no se ha alcanzado el objetivo terapéutico (cLDL < 100 mg/dl)</p>

cHDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

Prevención secundaria

Un aspecto a destacar en prevención secundaria es que ésta no se refiere sólo a los pacientes que han presentado síntomas de enfermedad coronaria, sino que incluye también otras localizaciones de la aterosclerosis, como la enfermedad vascular periférica, el aneurisma de aorta abdominal y la enfermedad sintomática de las arterias carótidas, así como otras situaciones equivalentes, como la diabetes. El objetivo terapéutico en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular es un cLDL inferior a 100 mg/dl, por lo que será necesario en la mayor parte de los casos instaurar tratamiento con pravastatina, 40 mg/día, y controles cada 3-6 meses.

Indicaciones del tratamiento combinado

Dado que el objetivo terapéutico es la reducción de las concentraciones de cLDL, las estatinas son el fármaco de elección ante cualquier dislipemia en un paciente con infección por VIH y riesgo cardiovascular elevado. No existen evidencias científicas que avalen el uso de fibratos en prevención primaria. La combinación de fibratos con estatinas favorece su toxicidad por lo que debe evitarse. Sin embargo, en situaciones especiales puede estar indicado el tratamiento combinado (tabla 2), en cuyo caso se recomienda la asociación de pravastatina y fenofibrato micronizado.

Bibliografía

- Ippolito G, Galati V, Serraino D, Girardi E. The changing picture of the HIV/AIDS epidemic. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:1-12.
- Raynauld JP. Cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: how harmful are corticosteroids? *J Rheumatol* 1997;24:415-6.
- Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93:513-9.
- Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1216-24.
- National Cholesterol Education Program. Second Report of the National Cholesterol Education Program on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1329-445.
- Masana L, Negro E, Pedro-Botet J, Clotet B. Guía del manejo de las dislipemias en pacientes infectados por el VIH. Barcelona: Edipharma, 2002.
- 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.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Control de la colesterolemia en España, 2000. Madrid: Secretaría General Técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000; p. 1-71.
- 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.
- Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH, 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.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
- Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996;347:849-53.
- Anónimo. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
- Rubins HB, Robins SL, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of HDL cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Colles GC, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. CARE Study. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Anónimo. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:581-5.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.