



DOCUMENTO DE CONSENSO

Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis



Juan F. Ascaso^{a,*}, Jesús Millán^b, Antonio Hernández-Mijares^c, Mariano Blasco^d, Ángel Brea^e, Ángel Díaz^f, Teresa Mantilla^g, Juan Pedro-Botet^h, Xavier Pintóⁱ y Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, CIBERDEM, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universitat de Valencia, Valencia, España

^b Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Dr. Peset-FISABIO, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^d C.S. Delicias Sur, Área Sanitaria III, Zaragoza, España

^e Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, España

^f Centro de Salud de Bembibre, Universidad de León, Membibre, León, España

^g Centro de Salud Universitario Prosperidad, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^h Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, CIBERobn, Fipec, Universidad de Barcelona, Idibell, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Dislipemia
aterogénica;
Hipertrigliceridemia;
Riesgo cardiovascular

Resumen Documento de posicionamiento y resumen de las recomendaciones recientemente publicadas por el Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y por la Sociedad Europea de Arteriosclerosis.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ascaso@uv.es (J.F. Ascaso).

KEYWORDS

Atherogenic
dyslipidaemia;
Hypertriglyceridemia;
Cardiovascular risk

Consensus document on the management of the atherogenic dyslipidaemia of the Spanish Society of Arteriosclerosis

Abstract Positioning document and summary of recommendations recently published by the Working Group on Atherogenic Dyslipemia of the Spanish Society of Arteriosclerosis and by the European Society of Arteriosclerosis.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Definición de dislipemia aterogénica

La dislipemia aterogénica se caracteriza por un incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) totales y descenso del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Junto a estas dos alteraciones lipídicas que definen la dislipemia aterogénica, encontramos un aumento de las lipoproteínas ricas en TG y portadoras de apolipoproteína B (apoB) y habitualmente un aumento moderado, en ocasiones con valores cercanos a la normalidad, de las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), con predominio de partículas LDL pequeñas y densas¹.

La dislipemia aterogénica tiene una gran importancia al estar asociada a diferentes patologías que en la población general son actualmente muy prevalentes y representan un alto riesgo cardiovascular, como el sobrepeso (37%), la obesidad (17%), la diabetes (14%) y la hiperglucemia y el síndrome metabólico (30%)^{2,3}. Además, la dislipemia aterogénica es por sí misma un indicador de alto riesgo cardiovascular en los sujetos con diabetes. En este sentido, la dislipemia aterogénica se asocia con un mayor riesgo de isquemia miocárdica o enfermedad coronaria angiográfica silentes en pacientes con diabetes tipo 2 y niveles de cLDL < 130 mg/dl⁴.

De hecho, en la población española la prevalencia de dislipemia aterogénica es elevada, estando presente en el 34% de los diabéticos, en el 21% de los pacientes de alto riesgo con LDL controlado y en el 21-34% de los pacientes con antecedentes de enfermedad vascular de alguna localización (coronaria, cerebral o arterial periférica)⁵.

Diagnóstico

La dislipemia aterogénica se caracteriza por hipertrigliceridemia, que es consecuencia del aumento del conjunto de las lipoproteínas ricas en TG, incluyendo sus partículas remanentes, y por la elevación moderada de las LDL, es decir, el conjunto de las lipoproteínas aterogénicas que contienen apoB. Todas estas lipoproteínas podemos cuantificarlas mediante las concentraciones de colesterol-no-HDL (c-no-HDL) o de apoB. Por otro lado, existe una disminución del cHDL.

Junto a estas alteraciones, la presencia de un aumento de las partículas LDL pequeñas y densas, calculadas indirectamente por el índice TG/cHDL y el aumento de los cocientes aterogénicos, especialmente colesterol total/cHDL, forman el conjunto de los hallazgos en esta dislipemia⁶, cuyo resumen viene expuesto en la [tabla 1](#).

Tabla 1 Dislipemia aterogénica

TG	> 150 mg/dl
cHDL	< 40 mg/dl en H y < 45 mg/dl en M
cLDL	> 100 mg/dl
c-no-HDL	> 130 mg/dl
CT/cHDL	> 5 en H y > 4,5 en M
LDL pequeñas y densas	TG/cHDL > 2

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; H: hombres; LDL: lipoproteínas de baja densidad; M: mujeres; TG: triglicéridos.

Riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos

El c-no-HDL representa esencialmente la suma del colesterol de las lipoproteínas que contienen apoB, es decir, las lipoproteínas aterogénicas con capacidad de depositarse en la pared arterial. Por ello, en los pacientes con dislipemia aterogénica se ha recomendado que el objetivo terapéutico más adecuado es el c-no-HDL o la apoB, ya que ambos parámetros se correlacionan mejor con el riesgo cardiovascular que el cLDL⁷.

El c-no-HDL ha demostrado ser un robusto factor de riesgo cardiovascular que en la clínica habitual puede sustituir a la apoB, al ser más económico, fiable y fácil de calcular, ya que requiere únicamente la resta del cHDL al colesterol total, parámetros analíticos disponibles en todos los laboratorios clínicos de los centros de atención sanitaria.

Las evidencias científicas sobre la asociación entre los niveles elevados de cLDL y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular son fuertes e indiscutibles. Sin embargo, aun con un adecuado control del cLDL queda un considerable porcentaje de sujetos que mantienen un elevado riesgo vascular atribuible a otras alteraciones lipídicas, como la hipertrigliceridemia y el descenso de cHDL. El mayor riesgo cardiovascular se encuentra cuando coexisten alteraciones en las tres fracciones lipídicas: cLDL > 130 mg/dl, cHDL < 40 mg/dl y TG > 150 mg/dl⁸.

El metaanálisis de Andersson et al.⁹, con 62.154 pacientes incluidos en 8 estudios, demostró que el c-no-HDL tenía mejor correlación con el riesgo cardiovascular que el cLDL; además, los sujetos que alcanzaban los objetivos terapéuticos de cLDL pero no de c-no-HDL tenían un incremento de riesgo del 32% en comparación con aquellos que conseguían ambos objetivos. Asimismo, un reciente estudio ha puesto de manifiesto que la progresión de la placa de ateroma

Tabla 2 Objetivos lipídicos en la dislipemia aterogénica

Primario: c-no-HDL	
Riesgo CV moderado (raras situaciones)	< 145 mg/dl
Alto riesgo CV: obesidad abdominal, síndrome metabólico, asociación de FRCV, diabetes	< 130 mg/dl
Muy alto riesgo CV: enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 con lesión de órgano diana o FRCV grave	< 100 mg/dl
Secundarios: TG y cHDL	
Tras conseguir el objetivo primario	TG < 150 mg/dl cHDL > 40 mg/dl H, > 45 mg/dL M

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-no-HDL: colesterol unido a las lipoproteínas aterogénicas (colesterol total menos colesterol de las lipoproteínas de alta densidad); CV: cardiovascular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; H: hombres; M: mujeres; TG: triglicéridos.

estaba más estrechamente asociada con las concentraciones de c-no-HDL que con las de cLDL. En este sentido, los niveles más bajos de c-no-HDL y TG mostraron una asociación significativa con la regresión de la placa a través de las diferentes categorías de riesgo cardiovascular¹⁰.

Por ello, podemos considerar que en los pacientes con dislipemia aterogénica el principal predictor de riesgo —y por ello el objetivo primario de control— es el c-no-HDL¹¹. Por otro lado, se ha establecido que el riesgo cardiovascular que tienen los sujetos con dislipemia aterogénica es doble o triple que el de la población general, y en la mayoría de los casos tienen un alto riesgo cardiovascular^{12,13}.

Por lo tanto, podemos considerar el c-no-HDL como el objetivo terapéutico principal en los casos de dislipemia aterogénica. El cálculo del c-no-HDL basado en el colesterol total menos el cHDL se establece como objetivo según riesgo cardiovascular; sus valores se han establecido como los del objetivo de cLDL más 30 mg/dl.

En consecuencia, el objetivo de c-no-HDL será (tabla 2):

- < 145 mg/dl en sujetos con riesgo moderado, situación no habitual en la clínica en los casos de dislipemia aterogénica, ya que estos sujetos tienen habitualmente características lipídicas o asociación de otros factores de riesgo (obesidad abdominal, síndrome metabólico o diabetes) que incrementan la valoración del riesgo cardiovascular
- < 130 mg/dl en sujetos con alto riesgo.
- < 100 mg/dl en sujetos con muy alto riesgo.

Objetivos secundarios son las concentraciones de TG y el cHDL.

La hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular, y se consideran concentraciones óptimas las de TG < 150 mg/dl¹⁴. Por tanto, el objetivo terapéutico, aunque no ha sido claramente establecido, puede considerarse < 150 mg/dl.

Las concentraciones plasmáticas de cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 45 mg/dl en mujeres son también consideradas como un factor independiente de riesgo cardiovascular, y

en consecuencia sería deseable tener cifras superiores a las mencionadas^{14,15}.

Puntos de consenso en la evaluación clínica de la dislipemia aterogénica

En base a los datos disponibles y las evidencias clínicas más importantes señaladas, con respecto al riesgo cardiovascular asociado a la dislipemia aterogénica, los puntos clave son:

- La hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular que resulta exacerbado en presencia de niveles elevados de cLDL o bajos de cHDL. Es uno de los elementos clave del riesgo vascular residual de origen lipídico.
- Para evaluar el riesgo cardiovascular global es imprescindible la determinación de los TG y el cHDL.
- Los marcadores más prácticos para valorar el riesgo atribuible a la dislipemia aterogénica son el c-no-HDL (con valor superior al del cLDL) y los TG (como un marcador de lipoproteínas remanentes ricas en TG).
- El c-no-HDL es el objetivo terapéutico más adecuado para el control del riesgo cardiovascular en pacientes con dislipemia aterogénica. Tiene una buena correlación con la apoB (un marcador idóneo, pero con falta de disponibilidad generalizada para un empleo rutinario), se calcula fácilmente, sin coste adicional, y con gran estabilidad para calcular el riesgo.

Tratamiento de la dislipemia aterogénica

La dislipemia aterogénica es un elemento trascendental que contribuye claramente al riesgo residual que queda tras el tratamiento con estatinas. Esta alteración lipoproteica se encuentra infradiagnosticada, infratratada e infracontrolada, lo que es particularmente relevante en los pacientes de alto riesgo cardiovascular y en aquellos con diabetes¹⁶.

Es preciso considerar el abordaje de la dislipemia aterogénica sobre la base de las evidencias científicas disponibles a fin de mejorar su tratamiento y la adherencia al mismo.

Cambios en el estilo de vida

La incorporación de una dieta saludable, el ejercicio físico regular, junto a la cesación del hábito tabáquico, son las primeras medidas para reducir el riesgo cardiovascular en todos los pacientes.

La dieta mediterránea, con disminución del total calórico en caso de aumento de peso u obesidad abdominal, se acompaña de claros beneficios cardiovasculares y de una mayor longevidad. Además de los efectos beneficiosos en el perfil lipídico, tiene efectos positivos en la hipertensión y la hiperglucemia. Hay que moderar el consumo de alcohol o evitarlo en casos de hipertrigliceridemia moderada o grave.

El ejercicio físico aeróbico es también primordial en la dislipemia aterogénica y en la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico, la hiperglucemia, la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

Tratamiento farmacológico

Debido a que en la mayoría de los casos los pacientes con dislipemia aterogénica tienen un riesgo alto o muy alto de desarrollar enfermedad cardiovascular, generalmente es preciso asociar, a los cambios en el estilo de vida, diferentes fármacos hipolipemiantes.

Estatinas

Se iniciará tratamiento con estatinas, eligiendo el tipo y la dosis necesaria para conseguir el objetivo terapéutico, recordando que el aumento de cLDL y c-no-HDL es habitualmente moderado. Los beneficios del tratamiento con estatinas son bien conocidos y están suficientemente demostrados. Una reducción de 1 mmol/l (aproximadamente 39 mg/dl) se relaciona con una reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares graves del 21% y de accidentes coronarios del 23%¹⁷. Un hecho relevante es que el tratamiento con estatinas durante 10 años en sujetos con bajo riesgo cardiovascular se relacionó con una reducción del 23% de episodios de infarto de miocardio no mortal con estatinas de baja potencia y una reducción del 53% con el uso de estatinas más potentes, incluyendo una reducción significativa de los episodios cardiovasculares^{18,19}.

Fibratos

Cuando mediante un tratamiento con estatinas se ha conseguido el objetivo c-no-HDL y cLDL, aún persiste un inaceptable riesgo elevado de episodios cardiovasculares debido a la presencia de los principales componentes de la dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia y disminución del cHDL). La administración de fibratos en estas condiciones corrige estas alteraciones lipídicas y tiene beneficios cardiovasculares adicionales. En caso de contraindicación o intolerancia a los fibratos y con elevación de TG, los ácidos grasos omega-3 pueden resultar beneficiosos en estos pacientes^{20,21}. Los fibratos han demostrado beneficio en estudios de prevención primaria, secundaria y en población diabética, fundamentalmente en los subgrupos con dislipemia aterogénica o alguno de sus componentes, con reducción del 28-30% de los episodios cardiovasculares.

Los cambios lipídicos inducidos por los fibratos se explican por modificaciones en la expresividad de diferentes genes involucrados en el metabolismo lipídico a través de los receptores α activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR α), con reducción de los TG del 20-50%, del cLDL del 5-20% con disminución de las partículas LDL pequeñas y densas, y aumento de cHDL del 5-20%. Estos efectos son dependientes de las concentraciones basales¹¹ y se recogen en la [tabla 3](#)²².

El fibrato más seguro para asociar a una estatina es el fenofibrato; su adición consigue un mayor efecto hipocolesterolemizante y el control del c-no-HDL, TG y cHDL.

A diferencia de lo que ocurre con el gemfibrocilo, la combinación de fenofibrato y estatina ha mostrado un excelente perfil de seguridad en todos los estudios clínicos que incluyen un gran número de pacientes y un prolongado periodo de tratamiento. Además, los efectos de la asociación fenofibrato-estatina sobre la elevación de las enzimas musculares y/o hepáticas, o sobre el aumento transitorio de la creatinina, no difieren de lo observado en régimen de

Tabla 3 Efectos lipídicos de los fibratos

Mecanismos

Reducción de TG

Aumenta la lipólisis (aumenta la actividad LPL, la síntesis de apoA-V y disminuye la síntesis de apoC-III)

Aumenta el aclaramiento plasmático de las lipoproteínas ricas en TG

Reduce la disponibilidad de ácidos grasos (disminuyendo la síntesis *de novo* y aumentando la oxidación), y por tanto la síntesis de TG y de VLDL

Aumento de HDL

Aumenta la síntesis de apoAI y apoAII

Disminuye la actividad de la CETP, y por tanto la transferencia de colesterol a las VLDL y de TG a las HDL

Cambios en el fenotipo de partículas LDL

Induce un cambio de partículas de LDL pequeñas y densas, especialmente aterogénicas, a mayor tamaño y menos densidad

apoAI: apolipoproteína A-I; apoAII: apolipoproteína A-II; apoA-V: apolipoproteína A-V; apoC-III: apolipoproteína C-III; CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipoproteinlipasa; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

monoterapia, y así es comprobable la reversibilidad de los efectos.

Las principales evidencias clínicas del tratamiento con fibratos se incluyen en la [tabla 4](#)^{15,23}.

Efectos extralipídicos del fenofibrato

Los resultados de los estudios clínicos con fenofibrato han sugerido, además de los cambios en el perfil lipídico, otras acciones de protección vascular, como el aumento de la expresión del óxido nítrico y la disminución del estrés oxidativo. Los fibratos ejercen una acción antiinflamatoria al atenuar la producción de citoquinas inflamatorias. El fenofibrato complementa esta acción antiinflamatoria reduciendo significativamente la proteína C reactiva, el ligando CD40, la proteína quimiotáctica-1 de monocitos y el factor estimulante de los macrófagos. Además, disminuye las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno hasta en un 20%, los complejos trombina-antitrombina y el inhibidor del activador del plasminógeno-1. Otro importante efecto extralipídico es el enlentecimiento de la progresión de la retinopatía diabética, independiente del control glucémico y lipídico. Además, estos ensayos sugieren que el fenofibrato juega un papel protector en la nefropatía y la neuropatía diabéticas²³.

Basado en estos hechos, se establece el algoritmo de la [figura 1](#) en el tratamiento de la dislipemia aterogénica y en el control del riesgo cardiovascular que conlleva.

Puntos de consenso en el tratamiento de la dislipemia aterogénica

- Los cambios del estilo de vida, una dieta hipolipemiente con las calorías adecuadas para el control del peso, ejercicio físico y la supresión del hábito de fumar son muy

Tabla 4 Evidencias del tratamiento con fibratos

Considerar el tratamiento con fibratos para la prevención primaria de la ECV en los pacientes de alto riesgo cardiovascular y en los de prevención secundaria con dislipemia aterogénica, que presentan cLDL o un c-no-HDL normales, en general tras el tratamiento con una estatina	<i>Evidencia clase B. Recomendación IIb</i>
En el paciente diabético en tratamiento con estatinas, tanto en prevención primaria como secundaria, se empleará fenofibrato si los TG son superiores a 200 mg/dl con o sin cHDL bajo	<i>Evidencia clase B. Recomendación IIa</i>
La combinación fenofibrato-estatina es la de mayor seguridad entre las combinaciones disponibles de fibrato-estatina por la menor probabilidad de efectos adversos graves	<i>Evidencia clase A. Recomendación IIa</i>
El fenofibrato aporta cambios en el tamaño de las partículas LDL y HDL, mejora la disfunción endotelial, tiene efectos antiinflamatorios, disminuye la trombogénesis y desempeña un papel protector de la retinopatía diabética	<i>Evidencia clase C. Recomendación: considerar en su uso</i>

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol unido a las lipoproteínas aterogénicas (colesterol total menos colesterol de las lipoproteínas de alta densidad); ECV: enfermedad cardiovascular; TG: triglicéridos.

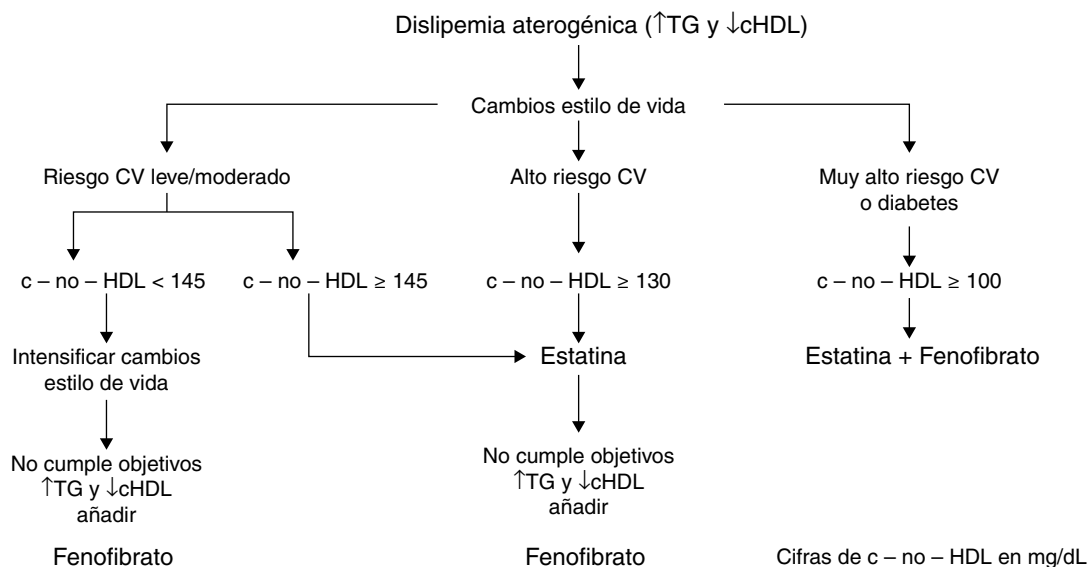


Figura 1 Algoritmo del tratamiento de la dislipemia aterogénica.

c-no-HDL: colesterol no HDL (colesterol total menos colesterol HDL); cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovascular; TG: triglicéridos.

eficaces en todos los pacientes y el primer paso en el abordaje de la dislipemia aterogénica.

- Tras los cambios en el estilo de vida, el tratamiento inicial seguro y eficaz en la prevención cardiovascular son las estatinas.
- Los pacientes con hipertrigliceridemia y cHDL bajo, es decir, con dislipemia aterogénica, se benefician de la terapia combinada de estatina con fenofibrato.
- Las guías de práctica clínica y la Agencia Europea del Medicamento señalan al fenofibrato para el tratamiento de hiperlipidemia mixta junto a una estatina cuando los TG y el cHDL no se encuentran adecuadamente controlados.
- Las evidencias sobre el beneficio clínico y la seguridad de la asociación estatina y fenofibrato son robustas. La combinación de ambos fármacos en un solo comprimido

simplifica la posología y puede facilitar el cumplimiento a largo plazo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millán J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: Recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:39–58.
2. Encuesta Nacional de Salud 2011/2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [consultado 20 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
4. Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:104.
5. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala J, Residual Risk Reduction Initiative y Grupo de Trabajo sobre dislipemia aterogénica. Dislipemia aterogénica y riesgo residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26:287–92.
6. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:757–65.
7. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:301–8.
8. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, d'Agostino RB, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 2014;168:878–83.
9. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302–9.
10. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: Implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2220–8.
11. Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de Trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. *Clin Invest Arterioscler*. 2016;28:87–93.
12. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al., Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:265–70.
13. Lau DC, Yan H, Dhillon B. Metabolic syndrome: A marker of patients at high cardiovascular risk. *Can J Cardiol*. 2006;22 Suppl B:85B–90B.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.
15. Catapano A, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al., The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
16. Pedro-Botet J, Flores-le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR, en nombre del grupo de investigadores EDICONDIS-ULISEA. Atherogenic dyslipidemia: Prevalence and management in lipid clinics. *Rev Clin Esp*. 2014;214:491–8.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
18. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Huserau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: A meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:E1189–220.
19. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301–10.
20. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al., ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
21. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, International Steering Committee of R³i. Implications of the ACCORD Lipid study: Perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R³i). *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1793–7.
22. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Cosentino F, Elisaf M, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2016;18 Suppl C:C2–12.
23. Brea A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, González-Santos P, et al., en nombre del Foro de la Dislipemia Aterogénica. Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Resumen ejecutivo. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:295–301.