

## Lípidos y trasplante renal

Alex Gutiérrez-Dalmau<sup>1</sup>, Ángel Alonso<sup>2</sup>, Frederic Cofan<sup>3</sup>, Cristina Canal<sup>4</sup>, Pedro Errasti<sup>5</sup>, Julia Fijo<sup>6</sup>, Luisa Jimeno<sup>7</sup>, María López-Oliva<sup>8</sup>, Anna Manonelles<sup>9</sup>, M. José Pérez<sup>10</sup>, Astrid Rodríguez<sup>11</sup>, Natalia Polanco<sup>12</sup>, Elena Román<sup>13</sup>, Rafael Romero<sup>14</sup>, Antonio Franco<sup>15</sup>, Laura Cañas<sup>16</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario la Paz. Madrid

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, Barcelona

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia. Segovia

<sup>12</sup> Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

<sup>13</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

<sup>14</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela, A Coruña

<sup>15</sup> Servicio de Nefrología. Hospital General de Alicante. Alicante

<sup>16</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Germans trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):45-56

### INTRODUCCIÓN

La dislipemia es un factor clave para la génesis de enfermedad cardiovascular (ECV) (figura 1) y esta, a su vez, es la primera causa de muerte de pacientes adultos portadores de un trasplante renal (TR)<sup>1</sup>. De hecho, la prevalencia de ECV en el TR es 2 a 5 veces superior que en la población general y, por tanto, el riesgo cardiovascular de esta población está francamente elevado. Incluso en pacientes trasplantados por debajo de los 45 años, la muerte cardiovascular es un evento frecuente (5 por 1.000 pacientes-año) y de incidencia enormemente aumentada respecto a la población general<sup>2</sup>.

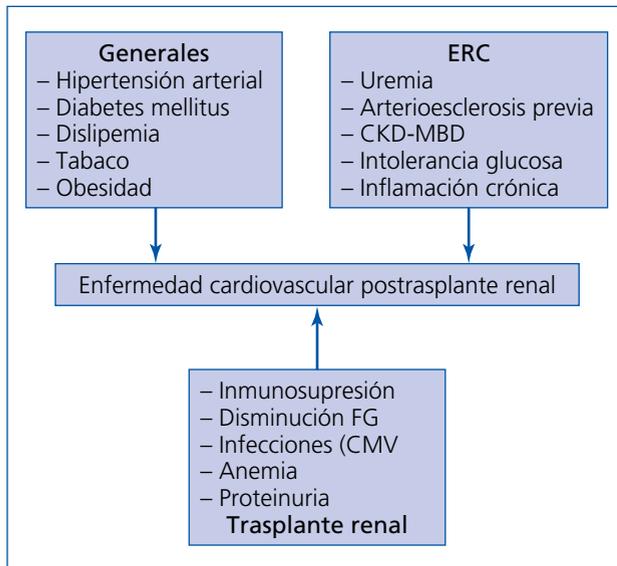
La dislipemia es un hallazgo probable tras el TR, de modo que una cifra de colesterol ligado lipoproteínas de baja

densidad (cLDL) > 100 mg/dl se presenta en aproximadamente un 40-50% de los pacientes a los 6 meses postrasplante, y una cifra muy similar de pacientes está tratada con estatinas con los actuales regímenes de inmunosupresión<sup>3</sup>.

Pese a la relevancia de la dislipemia, en cuanto a factor de riesgo cardiovascular, sabemos que actualmente el grado de control de la dislipemia en la población trasplantada es insuficiente. En pacientes estables, aproximadamente un 25-30% de ellos no tiene un nivel adecuado de colesterol en sangre, considerado como un colesterol total (CT) < 200 mg/dl o un cLDL < 130 mg/dl<sup>4,5</sup>.

En el año 2012, el grupo Prometeo revisó los elementos clave de la dislipemia en el TR y elaboró un documento de consenso todavía de plena vigencia, publicado con posterioridad en un SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO DE NEFROLOGÍA<sup>6</sup>. El documento actual pretende resumir el trabajo del grupo Prometeo realizado durante el año 2013, cuyo objeti-

**Correspondencia:** Alex Gutiérrez Dalmau  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.  
agutierrezd@salud.aragon.es



**Figura 1.** Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en el trasplante renal.

CK-MBD: alteración del metabolismo óseo-mineral de la enfermedad renal crónica; CMV: citomegalovirus; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrafo glomerular.

vo ha sido actualizar dicho consenso con la información científica más recientemente publicada, e integrarlo en una visión más amplia y unificadora de la ECV en el TR.

### DISLIPEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL TRASPLANTE RENAL

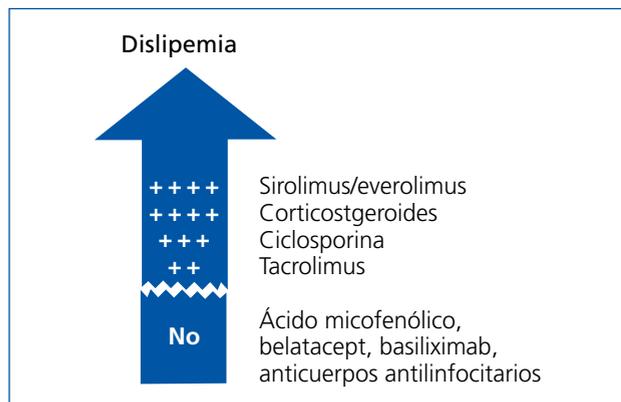
La ECV debida a los fenómenos de aterotrombosis arterial es la primera causa de mortalidad prematura en el mundo occidental<sup>7</sup>. Las principales entidades clínicas que responden a este fenómeno son la enfermedad arterial coronaria, el accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad arterial periférica. A pesar de que la génesis de la ECV aterotrombótica es multifactorial, la correlación entre las elevaciones del colesterol y la ECV está perfectamente demostrada en la población general. Sin embargo, en la población trasplantada esta correlación no está tan claramente establecida.

Algunos estudios observacionales sí han podido demostrar una buena asociación entre los valores de colesterol y la enfermedad isquémica coronaria remedando lo hallado en población general<sup>8</sup>. El ensayo aleatorizado y controlado

ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation), realizado en trasplantados renales en fase de mantenimiento y cuyo grupo experimental recibió tratamiento con fluvastatina (40-80 mg), ha sido capaz de proporcionar 2 evidencias importantes de la relación entre dislipemia y la ECV. Por una parte, el análisis de los datos del grupo tratado con placebo demostró que los valores de colesterol son un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio (IM) y la mortalidad global (riesgo relativo [RR]: 1,5 por cada 50 mg/dl; p = 0,0045)<sup>9</sup>. Por otra parte, este estudio fue capaz de demostrar que la reducción de los valores de colesterol mediante tratamiento con una estatina, en este caso con fluvastatina, redujo el riesgo de morbimortalidad cardiovascular<sup>10,11</sup>. Partiendo de estos datos puede establecerse que por cada aumento de 1 mmol/l (39 mg/dl) en el cLDL aumenta el riesgo de muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio no fatal en un 41%<sup>9,12</sup>. Incluso se han desarrollado ecuaciones de cálculo del riesgo de episodios cardíacos mayores en población trasplantada renal, donde el cLDL se añade a otros factores de riesgo conocidos, y que han demostrado un nivel adecuado de predicción en su validación externa en diversas poblaciones<sup>13</sup>.

Si nos referimos a otras fracciones lipídicas, como los triglicéridos (TG) o diferentes apo o lipoproteínas, no disponemos de evidencias que demuestren convincentemente su papel como factores de riesgo independientes en la ECV aterotrombótica de la población trasplantada y, por tanto, no se recomienda su uso para indicar o guiar el tratamiento en esta población.

De cualquier modo, la prevención y el tratamiento de la dislipemia en el TR han de ser siempre consideradas en el marco de la prevención de la ECV. Así que una reflexión clave en el abordaje de la dislipemia postrasplante es la cuantificación del riesgo cardiovascular del paciente, ya que será el criterio que guiará todas las estrategias de diagnóstico y prevención y, sobre todo, es crucial para establecer los objetivos terapéuticos de las intervenciones en dislipemia. El paciente trasplantado renal debe ser globalmente considerado un paciente de alto riesgo cardiovascular, y en muchas ocasiones se podría considerar un paciente de muy alto riesgo debido a la adición de otros factores, como son:



**Figura 2.** Efecto sobre la intensidad y prevalencia de la dislipemia postrasplante renal de los diferentes fármacos inmunosupresores

++++: grave; +++: intenso; ++: moderado; +: débil.

- Diabetes mellitus.
- Antecedentes de ECV aterotrombótica.
- Filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Trasplante en edad pediátrica.

### ETIOPATOGENIA

La dislipemia post-TR es una alteración metabólica que aparece de forma precoz, más frecuentemente asociada a la edad avanzada y al sexo masculino, y debido a múltiples causas, aunque los tratamientos inmunosupresores juegan un papel central en su patogénesis (figura 2). Otros factores importantes son la dieta, la obesidad y la predisposición genética. Por supuesto, otras entidades causantes de dislipemia confluyen con relativa frecuencia en el paciente trasplantado y deben ser tenidas en cuenta ante el hallazgo de dislipemia postrasplante; diabetes, síndrome nefrótico, ERC, otros tratamientos concomitantes, hipotiroidismo, hepatopatía, etc. (tabla 1).

Los corticosteroides poseen un efecto dislipémico potente y dependiente de la dosis. Producen una elevación del CT, del cLDL, de los TG y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), mientras que reducen los valores del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). El mecanismo de este efecto metabólico de los corticosteroides es múltiple; incremento de la actividad de la carboxilasas acetil-coenzima A y de la sintetasa de ácidos

**Tabla 1.** Causas más frecuentes de dislipemia secundaria

Causas	Elevación del cLDL	Elevación de los TG
<b>Dieta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo excesivo de grasas saturadas o trans</li> <li>• Ganancia de peso</li> <li>• Anorexia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganancia de peso</li> <li>• Dietas muy bajas en grasas</li> <li>• Elevada ingesta de carbohidratos refinados</li> <li>• Alcohol</li> </ul>
<b>Fármacos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuréticos</li> <li>• Amiodarona</li> <li>• Glucocorticoides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrógenos, secuestradores de ácidos biliares, inhibidores de la proteasa, glucocorticoides y anabolizantes, ácido retinoico, raloxifeno y tamoxifeno, bloqueadores beta (excepto carvedilol), tiazidas</li> </ul>
<b>Patologías y alteraciones metabólicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción biliar</li> <li>• Síndrome nefrótico</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Gestación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome nefrótico</li> <li>• ERC</li> <li>• Lipodistrofia</li> <li>• Diabetes con mal control</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Gestación</li> </ul>

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ERC: enfermedad renal crónica; TG: triglicéridos.

grasos, por una parte, y disminución de la actividad del receptor de LDL e inhibición de la lipoproteinlipasa, por otra<sup>3</sup>.

Los inhibidores de la calcineurina o anticalcineurínicos (ACN), tanto ciclosporina (CSA) como tacrolimus (TAC), tienen un efecto metabólico desfavorable sobre los lípidos, aunque es claramente más patente para CSA que para TAC. Ambos inducen una elevación del CT, cLDL y TG, y su efecto es aditivo al inducido por los corticosteroides. El mecanismo que media este efecto secundario es en gran

parte desconocido, aunque ha podido identificarse una menor expresión y actividad del receptor de LDL, así como de la actividad de la lipoproteinlipasa y del eflujo de colesterol hacia la luz intestinal<sup>14,15</sup>.

El efecto dislipémico de los inhibidores de mTOR (del inglés, *mammalian target of rapamycin*) es también intenso y dependiente de la dosis. Acerca de este efecto metabólico, no disponemos de comparaciones válidas sobre las posibles diferencias existentes entre los 2 fármacos de este grupo disponibles en trasplante, sirolimus y everolimus. Hay varios mecanismos implicados, principalmente la disminución en el catabolismo de lipoproteínas, especialmente apolipoproteína B, y un aumento en la producción de VLDL y TG, aunque las causas que subyacen a tales alteraciones son en gran parte especulativas<sup>16</sup>.

Es destacable el hecho de que en la actualidad contamos con un número significativo de fármacos inmunosupresores disponibles para su aplicación clínica en trasplante y que poseen un perfil metabólico mucho más favorable que el descrito hasta ahora. Ni el ácido micofenólico (tanto micofenolato mofetil [MMF] como micofenolato sódico con cubierta entérica), belatacept, basiliximab, ni los diferentes anticuerpos antilinfocitarios disponibles, inducen ningún efecto dislipémico significativo. Aunque esto no signifique que podamos prescindir del uso de esteroides, ACN o inhibidores de mTOR, su introducción en las pautas de inmunosupresión puede atenuar notablemente la prevalencia y gravedad de la dislipemia en la población trasplantada.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El perfil de la dislipemia post-TR posee un patrón diferente al presente en la ERC o en la población general. Se caracteriza por la elevación del CT y del cLDL, con valores normales o elevados de TG y cHDL normal. La apolipoproteína B suele estar también elevada. La evaluación del perfil lipídico del paciente debe realizarse al menos inicialmente, entre los 3 y 6 primeros meses postrasplante, una vez que el paciente ha alcanzado cierta estabilidad, y posteriormente de forma anual, dependiendo de los hallazgos iniciales y la aparición de factores que puedan influir

de forma significativa sobre la dislipemia.

Como ya se ha citado con anterioridad, el grado de control de la dislipemia en la población trasplantada es insuficiente. La causas de ello son múltiples: la inercia clínica, la existencia de efectos secundarios e interacciones de los fármacos utilizados en su tratamiento, la polimedicación e incumplimiento, etc.

## Objetivos terapéuticos

La fijación de objetivos terapéuticos en el tratamiento de la dislipemia es un tema de intenso debate en la actualidad. Como ya se ha comentado previamente, la consideración del paciente trasplantado como un paciente de alto riesgo cardiovascular conlleva que deba establecerse un objetivo ambicioso para intentar modificar ese riesgo. Hasta la aparición de las nuevas guías KDIGO sobre dislipemia en noviembre de 2013<sup>17</sup>, un paciente de alto riesgo cardiovascular debía de ser tratado para obtener un valor de cLDL < 100 mg/dl. Sin embargo, y en paralelo a los cambios establecidos en población general por las nuevas guías clínicas americanas de manejo de la dislipemia<sup>18</sup>, las KDIGO 2013 recomiendan una estrategia diferente, denominada «dispara y olvida». Según esta estrategia se recomienda la utilización de estatinas de forma indiscriminada en el paciente trasplantado renal, independientemente de las cifras de cLDL basal, sin establecerse un objetivo (en cuanto a control de cifras de colesterol o sus fracciones), ni tampoco la necesidad de monitorización. La fuerza de esta recomendación es del grado 2B, es decir, se trata realmente de una sugerencia de las KDIGO, ya que el grado de evidencia que la soporta es moderada.

La base de esta nueva estrategia está en que la utilización de un determinado objetivo de cLDL nunca ha sido demostrada en un ensayo clínico aleatorizado y controlado. De hecho, los estudios siempre han enfrentado el tratamiento con estatinas a placebo, diferentes dosis de estatina o estatinas de diferente potencia. Sin embargo, estos estudios sí han demostrado que estatinas a dosis mayores o de mayor potencia consiguen mayores beneficios, y que el tratamiento con estatinas obtiene reducciones del riesgo cardiovascular a lo largo de todo el espectro de cifras de

**Tabla 2.** Argumentos a favor y en contra de la utilización de cifras objetivo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) para el manejo de la dislipemia postrasplante

Estrategia	Utilización universal de estatinas en la población trasplantada	El paciente trasplantado renal debe alcanzar cifras de cLDL < 100 mg/dl
<b>A favor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La simplificación de la recomendación podría incrementar el uso de estatinas en la población</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La existencia de un objetivo ayudará a adecuar la elección del tipo y dosis de estatina al riesgo del paciente según su perfil clínico y analítico</li> </ul>
<b>En contra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con un perfil lipídico normal recibirán tratamiento farmacológico</li> <li>• La ausencia de monitorización impide conocer la cumplimentación</li> <li>• No se establece el tipo de estatina a utilizar (media o alta potencia) ni tampoco la dosis recomendada</li> <li>• Mayor coste (?)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poco respaldado por los ensayos clínicos</li> <li>• Es posible que todos los pacientes obtengan beneficio del tratamiento con estatinas independientemente de sus cifras de cLDL</li> <li>• No alcanzar una cifra objetivo puede llevar a un sobretratamiento con más riesgo de efectos secundarios que beneficios</li> <li>• Necesita de monitorización (mayor complejidad y coste)</li> </ul>

cLDL, desde los 70 mg/dl en adelante. También ha podido constatarse que los mayores beneficios, en términos de reducción del riesgo cardiovascular, se corresponden con reducciones absolutas o relativas de la cifra de cLDL que pueden extrapolarse para fijar objetivos terapéuticos<sup>19</sup>. De cualquier modo hay argumentos para apoyar una estrategia u otra (tabla 2), pero el cambio actual adoptado por las KDIGO posee una base sólida a su favor al conseguir, por una parte, simplificar la práctica clínica y, por otra, ampliar a todos los pacientes trasplantados el beneficio potencial de reducción del riesgo cardiovascular asociado al tratamiento con estatinas.

En las KDIGO 2013, a la par que desaparece la cifra de cLDL como objetivo terapéutico, tampoco se establecen objetivos de tratamiento para otras fracciones lipídicas<sup>17</sup>. En cuanto a los TG, el interés se centra en las medidas terapéuticas a tomar en caso de elevaciones extremas de TG, superiores a 1.000 mg/dl, y en relación con el riesgo de pancreatitis, no directamente como parte de las estrategias de reducción del riesgo cardiovascular. De hecho, las pruebas que demuestran una reducción del riesgo cardiovascular con la reducción de las cifras de TG son muy modestas en ERC, trasplante e incluso en población general<sup>20,21</sup>. Ha podido constatarse que la reducción adicional de las cifras de colesterol no HDL, Apo-B, Lp(a) o TG en

sujetos ya tratados mediante estatinas no obtiene ninguna reducción adicional de episodios CV<sup>22</sup>.

Ante la ausencia de pruebas sólidas en este terreno es razonable excluir estos indicadores de los objetivos terapéuticos, ya que de otro modo la prescripción de tratamientos para control de estas alteraciones pueden condicionar 2 diferentes efectos contraproducentes: sobretratamiento con fármacos diferentes a las estatinas y que no han demostrado beneficios en ensayos clínicos aleatorizados, o bien utilización de dosis subóptimas de estatinas por razones de seguridad al prescribir un segundo fármaco.

### Cambios de estilo de vida

A pesar de que el acento de las guías clínicas actuales está puesto en el tratamiento farmacológico, no debemos olvidar que el seguimiento de estilos de vida saludables contribuye a la mejoría del perfil lipídico y a la reducción global del riesgo cardiovascular en el trasplantado renal. Estas recomendaciones podrían resumirse en:

- Ejercicio moderado (como p. ej., caminar durante al menos de 40 min a 1 h 3 a 4 veces por semana).
- Dieta mediterránea, que incluye la toma de frutas, ver-

**Tabla 3.** Recomendaciones dietéticas para una óptima dieta mediterránea

- Sustituir el aceite de oliva común por aceite de oliva virgen extra
- Aumentar el consumo de frutos secos y pescado azul
- Sustituir el consumo de cereales refinados por integrales e incrementar el consumo de fibra dietética
- Abstenerse del alcohol o mantener un consumo muy moderado de vino
- Reducir la ingesta de sal
- Reducir el consumo de carne roja
- Evitar el consumo de bebidas refrescantes
- Evitar la bollería industrial

duras, legumbres, aceite de oliva virgen extra, nueces, pescado azul y cereales integrales (tabla 3).

- Mantenimiento del peso corporal considerado normal o con sobrepeso ligero (índice de masa corporal objetivo: 20-27,5 kg/m<sup>2</sup>), mediante la adaptación de la ingesta calórica aportada por la dieta propuesta y el incremento de las demandas metabólicas proporcionadas por el aumento de la actividad física.
- Abandono del hábito tabáquico.

## Manejo del tratamiento inmunosupresor

Con la considerable mejoría en los resultados en cuanto a reducción de la tasa de rechazo agudo y de la pérdida de injertos en las fases precoces postrasplante, expresión de la eficacia actual de los tratamientos inmunosupresores disponibles, hemos asistido a la búsqueda de objetivos secundarios en el TR, que hoy consideramos extraordinariamente relevantes. Entre ellos, la reducción del riesgo cardiovascular del paciente trasplantado renal y, por tanto, la reducción de los efectos dislipémicos de los regímenes inmunosupresores.

En este sentido, y a día de hoy, la mejor evidencia disponible en TR apunta a que hay una convergencia en la eficacia y menor toxicidad en un único esquema de tratamiento. En el ya clásico ensayo aleatorizado Symphony, el más numeroso y referenciado hasta la fecha en TR de novo, 1.645 pacientes fueron sometidos a TR bajo tratamiento con do-

sis bajas de TAC, CSA o sirolimus y comparados a un grupo control de CSA a dosis estándar. Todos los grupos recibieron mantenimiento con MMF y corticoides, y todos los grupos, salvo el control, recibieron inducción con daclizumab. Entre todos ellos, el régimen inmunosupresor con dosis bajas de TAC asociado a MMF es el esquema que produjo una menor dislipemia en comparación con esquemas que emplean dosis estándar de ACN o esquemas con inhibidores de la mTOR, además de mejores resultados en la prevención del rechazo agudo, función renal y supervivencia de injertos<sup>23,24</sup>.

Aunque el foco del manejo del tratamiento inmunosupresor vendrá esencialmente determinado por criterios de riesgo inmunológico y eficacia sobre la función renal, hay diversas consideraciones sobre el tratamiento que pueden mejorar el perfil lipémico en el paciente trasplantado renal además de lo ya señalado:

- Corticoides, ACN, e inhibidores de mTOR inducen dislipemia de forma dependiente de la dosis. A pesar de su presencia casi obligada en los esquemas de tratamiento inmunosupresor, su utilización a dosis reducidas siempre se traduce en mejorías comparativas del perfil lipémico.
- La retirada de esteroides, bien sea precoz (primera semana postrasplante) o tardía (entre los meses 3 y 6 postrasplante), ha demostrado una reducción de las cifras de CT y una disminución del tratamiento hipolipemiante<sup>25,26</sup>.
- Aunque la comparación entre el perfil metabólico inducido por ambos ACN es compleja, en lo referente a dislipemia, TAC induce menos dislipemia que CSA, y la conversión de CSA a TAC está asociada a una reducción de la incidencia de dislipemia, de las cifras de cLDL y de la prevalencia de tratamiento hipolipemiante<sup>27,28</sup>.
- Sin duda, la utilización de inhibidores de mTOR en sus diferentes modalidades, de novo sin ACN o asociados a ACN, o tras la conversión precoz o en fase de mantenimiento, ha demostrado de forma consistente unos mayores valores de colesterol y TG, o mayor prevalencia de utilización de estatinas en comparación con los protocolos clásicos basados en ACN<sup>29-31</sup>. Sin embargo, con la tendencia actual de la utilización combinada de

inhibidores de mTOR con ACN, y ambos en dosis y exposiciones muy reducidas, se ha conseguido una reducción muy significativa del efecto dislipémico y, por tanto, una mejoría del grado de control que se alcanza con el tratamiento mediante estatinas<sup>32,33</sup>.

- Belatacept es un anticuerpo monoclonal con potente capacidad inmunosupresora mediante la inhibición selectiva de la coestimulación del linfocito T y, por tanto, de su activación. Ha sido aprobado para su uso en regímenes libres de ACN, demostrándose en los primeros ensayos su eficacia a la vez que la reducción de las toxicidades asociadas a la inmunosupresión estándar con ACN y consiguiendo, por tanto, una mejoría del perfil lipídico<sup>34-37</sup>.

La reducción de factores de riesgo cardiovascular observada con belatacept sin ACN podría asociarse a una reducción de episodios CV y de mortalidad<sup>37</sup>. Mediante ecuaciones de predicción de riesgo de episodios cardíacos mayores, adecuadamente validadas, se estima que el uso de belatacept sin ACN podría asociarse a una reducción aproximada de episodios CV > 20% y una reducción de mortalidad del 18-30%<sup>13</sup>.

## Estatinas

Las estatinas son la piedra angular del manejo de la dislipemia en el TR y el foco de atención de las guías clínicas sobre el tema, de modo que la estrategia recomendada en el paciente trasplantado renal es el tratamiento universal con estatinas<sup>17</sup>. A pesar de ello es desalentador comprobar como los beneficios asociados al uso de estatinas en TR solo han sido corroborados por un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado. La fase de extensión del ensayo ALERT (Assessment of LEscol in Renal Transplantation) mostró que fluvastatina (40-80 mg/día) condujo a una reducción relativa del 35% del riesgo de muerte de origen cardíaco o de IM no fatal (RR: 0.65; intervalo de confianza del 95%, 0,48-0,88)<sup>11</sup>. La obtención de resultados significativos se obtuvo tras 6,7 años de seguimiento medio y con un descenso medio de 1 mmol/l (39 mg/dl)<sup>11,12</sup>.

Todos estos datos apoyan lo observado en la población general, y quizá la utilización de una estatina de mayor po-

tencia hubiese sido capaz de demostrar beneficios más evidentes. Por otra parte sabemos que en la población afectada de ERC y no trasplantada, la asociación entre cLDL y el riesgo de episodios coronarios se atenúa a medida que se reduce el filtrado glomerular (FG)<sup>38</sup>. El estudio SHARP, en pacientes con ERC no trasplantados, encontró una reducción más moderada de eventos (IM no fatal o muerte cardíaca) que el estudio ALERT, del 9 frente al 41% por cada mmol/l de reducción en la cifra de cLDL<sup>39</sup>. Dado que la reducción del FG en la población trasplantada es un fenómeno frecuente, esto también podría explicar en parte la dificultad para obtener resultados significativos en los estudios de intervención con estatinas en TR. Ante la escasez de evidencia, las actuales KDIGO consideran oportuno el tratamiento de los pacientes trasplantados incluso por debajo de los 30 años de edad, aunque en este colectivo la cuestión queda más abierta a una decisión personalizada según el perfil del paciente<sup>17</sup>.

Las KDIGO no establecen una recomendación sobre la estatina elegida ni de la dosis recomendada. Como ya se ha comentado, en el estudio ALERT se empleó simvastatina a dosis de 40-80 mg/día, y se obtuvo un descenso medio de 1 mmol/l (39 mg/dl) de cLDL, correspondiente a un descenso del 30%<sup>11</sup>. Siguiendo la filosofía establecida por las nuevas guías clínicas parece lógico utilizar, en la mayor parte de la población trasplantada, una estatina a la dosis apropiada para obtener como mínimo este rango de eficacia, una reducción de al menos el 30% de la cifra de cLDL. Sin embargo, en pacientes trasplantados con factores de riesgo adicionales debería seleccionarse una estatina más potente, con capacidad para obtener a las dosis recomendadas un mayor descenso porcentual del cLDL (tabla 4).

Actualmente tenemos un amplio abanico de estatinas para seleccionar en función de diversas características, fundamentalmente potencia, seguridad o interacción con otros fármacos (tablas 4 y 5). Globalmente, las estatinas se han demostrado como fármacos seguros, y utilizadas a dosis bajas muestran un perfil de eventos adversos incluso similar a placebo<sup>11</sup>. Sus efectos secundarios más frecuentes son la elevación de transaminasas y la miopatía, y ambos se presentan en un patrón dependiente de la dosis. Ambos fenómenos se presentan en un porcentaje bajo de pacien-

**Tabla 4.** Propiedades farmacocinéticas más relevantes de las estatinas

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Metabolismo	Excreción urinaria (%)	Ajuste de dosis en ERC	↑ valores en hepatopatía	Interacción inhibidores CYP450
Atorvastatina	14	CYP3A4	2	+	++	+++
Fluvastatina	24	CYP2C9	< 6	-	++	-
Pravastatina	17	No CYP	20	+	+	-
Rosuvastatina	8	No CYP	10	++	++	+
Pitavastatina	51	No CYP	15	++	++	+/-
Simvastatina	5	CYP3A4	13	++	++	+++

ERC: enfermedad renal crónica.

**Tabla 5.** Eficacia de las diferentes estatinas e intervalo de dosis recomendado en trasplante renal

Fluvastatina (mg)	Pravastatina (mg)	Pitavastatina (mg)	Simvastatina (mg)	Atorvastatina (mg)	Rosuvastatina (mg)	% ↓ de cLDL
40	20	1	10			30
80 <sup>a</sup>	40	2	20	10		38
	80 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	40	20	5	41
			80 <sup>b</sup>	40 <sup>a</sup>	10	47
				80 <sup>b</sup>	20 <sup>a</sup>	55
					40 <sup>b</sup>	63

<sup>a</sup>Dosis recomendada solo si filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>Dosis no recomendadas.

tes y son casi universalmente reversibles. Las recomendaciones para el manejo de estos eventos se resumen en la tabla 6.

La posibilidad de interacciones y, por tanto, de efectos secundarios asociados es un factor importante dado que el paciente trasplantado esta frecuentemente polimedicado. La interacción con el citocromo p450 3A4 (CYP3A4), utilizado por múltiples fármacos, incluyendo CSA y TAC, aunque este último con menor intensidad, es especialmente importante. La interacción con isoenzima 2C9 del CYP (CYP2C9), también podría ser relevante para el desarrollo de miopatía, aunque en menor grado<sup>40</sup>. Desde un punto de vista teórico, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina muestran un perfil más favorable, ya que en su metabolismo no interviene el CYP3A4. Pitavastatina, que no utiliza la vía del CYP3A4 y presenta una interacción

muy débil con los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, responsables de la captación de las estatinas por los hepatocitos, podría resultar de particular interés<sup>41</sup>. Sin embargo, no disponemos de datos clínicos en TR que respalden esta suposición.

Además de lo mencionado, la edad y la reducción del FG son factores que también determinan un mayor riesgo de efectos secundarios inducidos por las estatinas, por lo que deben ser tenidos en cuenta en el momento de su prescripción (tabla 5). La posibilidad de eventos adversos renales, especialmente el fracaso renal agudo, ha sido un punto controvertido en los últimos tiempos. Algunos estudios observacionales en población general han sugerido una mayor incidencia de FRA con la utilización de estatinas de mayor potencia o a dosis altas<sup>42</sup>. Sin embargo, la revisión de acontecimientos adversos en diversos ensayos contro-

**Tabla 6.** Recomendaciones para el manejo de la miopatía y elevación de transaminasas asociadas al uso de estatinas.

Monitorización de enzimas hepáticas	Monitorización de CK
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes de iniciar el tratamiento</li> <li>• 4 a 12 semanas tras el inicio de tratamiento o incremento de la dosis</li> <li>• Anualmente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes de iniciar el tratamiento</li> <li>• No iniciar estatinas si el valor basal de CK es <math>&gt; 5 \times</math> LN</li> <li>• No precisa de monitorización</li> <li>• Medir en caso de mialgia</li> </ul>
Actitud ante el $\uparrow$ enzimas hepáticas	Actitud ante el $\uparrow$ de CK
<p>Si el <math>\uparrow</math> de GPT es <math>&lt; 3 \times</math> LN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar el tratamiento</li> <li>• Monitorizar en 4-6 semanas</li> </ul> <p>Si el <math>\uparrow</math> de GPT es <math>&gt; 3 \times</math> LN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender o reducir dosis</li> <li>• Monitorizar en 4-6 semanas</li> <li>• Puede valorarse la reintroducción del tratamiento (con <math>\downarrow</math> o espaciado de dosis)</li> </ul>	<p>Si el <math>\uparrow</math> de CK es <math>&lt; 5 \times</math> LN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir y continuar si no hay mialgia</li> <li>• Monitorizar regularmente</li> </ul> <p>Si el <math>\uparrow</math> de CK es <math>&gt; 5 \times</math> LN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender estatina</li> <li>• Descartar otras causas diferentes a estatinas</li> </ul>

CK: creatininas; GPT: transaminasa glutamicopirúvica; LN: límite de la normalidad.

lados con placebo, sumando datos de casi 150.000 pacientes-año de seguimiento, no ha podido detectar ningún incremento en los efectos secundarios renales de las estatinas frente a placebo<sup>43</sup>. Por último, y también de forma reciente, se ha reconocido que el tratamiento con estatinas incrementa de forma muy modesta el riesgo de diabetes en población general; sin embargo, este efecto desfavorable parece claramente compensado con la reducción del riesgo cardiovascular proporcionado por las estatinas<sup>44</sup>.

Ante la aparición de acontecimientos adversos asociados a las estatinas debe, en primer lugar, identificarse los factores que puedan haber contribuido a la intolerancia y, en segundo lugar, se sugiere la posibilidad de reducir las dosis de estatina, o espaciar las dosis, o intentar la utilización de otra estatina alternativa.

### Otros fármacos hipolipemiantes

El ezetimibe requiere entre ellos una atención especial. Se trata de un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol. Su uso aislado es capaz de disminuir las cifras de cLDL en torno a un 15%, pero su eficacia se incrementa de forma notable al ser añadido a una estatina, consiguiendo descensos del cLDL que van del 15 al 30%<sup>45,46</sup>. El

descenso es mayor al asociarse a estatinas de mayor potencia, ya que las estatinas a la vez que inducen una inhibición de la síntesis de colesterol, incrementan también su absorción intestinal como mecanismo de compensación<sup>46</sup>.

Desde un punto de vista de la eficacia, la maniobra de doblar la dosis de una estatina resulta mucho menos fructífera en cuanto a reducción del cLDL que añadir ezetimibe a la dosis ya prescrita de estatina. Desde un punto de vista de la seguridad, la adición de ezetimibe al tratamiento con estatina no parece incrementar de forma notable la aparición de acontecimientos adversos<sup>46,47</sup>. Por todo esto, el ezetimibe parece un fármaco prometedor en el paciente trasplantado, cuyo riesgo de efectos secundarios está significativamente aumentado debido a la polimedición y reducción del FG. Sin embargo, la experiencia publicada en el TR es escasa, y por ello en las actuales guías clínicas, pese al posicionamiento de primera línea de este fármaco en el tratamiento de la dislipemia en la ERC, la consideración que recibe ezetimibe en el TR es prácticamente inexistente<sup>17</sup>.

La ausencia de evidencias respecto a reducciones significativas del riesgo cardiovascular en TR en el tratamiento con otros fármacos diferentes de las estatinas, además de un difícil perfil de tolerancia o seguridad, hace que en la actuali-

dad no exista recomendación en TR para el uso de fibratos, niacina o suplementación con ácidos grasos omega 3.

Como ya se ha comentado el uso de fibratos queda restringido a elevaciones severas (> 1.000 mg/dl), que conllevan un riesgo considerable de pancreatitis. Para el resto de pacientes con elevaciones moderadas de TG, se recomienda únicamente la instauración de los cambios en el estilo de vida ya expuestas anteriormente. En caso de utilizar un fibrato, se recomienda seleccionar fenofibrato y evitar el uso de gemfibrocilo, ya que con este último el riesgo de miopatía está claramente aumentado<sup>48</sup>.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al; National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant.* 2004;4 Suppl 7:13-53.
2. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010;89:851-7.
3. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:1975-82.
4. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation - evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant.* 2012;26:E438-46.
5. Kumar R, Brar J, Yacoub R, Khan T, Zachariah M, Venuto R. Assessment of cardiovascular risk factors after renal transplantation: a step towards reducing graft failure. *Transplant Proc.* 2012;44:1270-4.
6. Documentos de consenso. Alteraciones del metabolismo de los lípidos postrasplante renal. *Nefrología Suplemento Extraordinario.* 2013;4.
7. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, et al. European cardiovascular disease statistics, 2008 edition. European Heart Network; 2008
8. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1735-43.
9. Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:529-36.
10. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al; Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant.* 2005;5:2929-36. Erratum in: *Am J Transplant.* 2006;6:1986.
11. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2024-31.
12. Jardine AG, Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al; ALERT Study Investigators. fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant.* 2004;4:988-95.
13. Soveri I, Snyder J, Holdaas H, Holme I, Jardine AG, L'Italien GJ, et al. The external validation of the cardiovascular risk equation for renal transplant recipients: applications to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation.* 2013;95:142-7.
14. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation.* 2009;88:62-8.
15. Karwatsky J, Ma L, Dong F, Zha X. Cholesterol efflux to apoA-I in ABCA1-expressing cells is regulated by Ca<sup>2+</sup>-dependent calcineurin signaling. *J Lipid Res.* 2010;51:1144-56.
16. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:177-86.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:259-305.
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA

- guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B).
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
  20. The ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
  21. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
  22. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
  23. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
  24. Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:850-7.
  25. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;90:343-9.
  26. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Querreda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD005632.
  27. Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs*. 2003;63:1535-48.
  28. Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, et al; CRAF Study Group. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation*. 2008;85:1261-9.
  29. Kasiske BL, De Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8:1384-92.
  30. Patel SJ, Elliott EN, Knight RJ, Gaber LW, Gaber AO. Considerations in sirolimus use in the early and late post-transplant periods. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:421-34.
  31. Holdaas H, Midtvedt K, Åsberg A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:1013-22.
  32. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1401-13.
  33. Langer RM, Hené R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H Jr, Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int*. 2012;25:592-602.
  34. Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A, et al. Use of 12-month renal function and baseline clinical factors to predict long-term graft survival: application to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation*. 2012;93:172-81.
  35. Rostaing L, Vincenti F, Grinyó J, Rice KM, Bresnahan B, Steinberg S, et al. Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant*. 2013;13:2875-83.
  36. Pestana JO, Grinyó JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12:630-9.
  37. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation*. 2011;91:976-83.
  38. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, et al; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:979-86.
  39. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
  40. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:565-81.
  41. Catapano AL. Statin-induced myotoxicity: pharmacokinetic differences among statins and the risk of rhabdomyolysis, with particular reference to pitavastatin. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10:257-67.

42. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880.
43. Bangalore S, Fayyad R, Hovingh GK, Laskey R, Vogt L, DeMicco DA, et al; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Statin and the risk of renal-related serious adverse events: Analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo-controlled trials. *Am J Cardiol*. 2014;113:2018-20.
44. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348:g3244.
45. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415-27.
46. Thongtang N, Lin J, Schaefer EJ, Lowe RS, Tomassini JE, Shah AK, et al. Effects of ezetimibe added to statin therapy on markers of cholesterol absorption and synthesis and LDL-C lowering in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2012;225:388-96.
47. Türk TR, Voropaeva E, Kohnle M, Nürnberger J, Philipp T, Kribben A, et al. Ezetimibe treatment in hypercholesterolemic kidney transplant patients is safe and effective and reduces the decline of renal allograft function: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:369-73.
48. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292:2585-90.