

GUÍA de
PRÁCTICA CLÍNICA
**sobre el manejo
de los lípidos**
como factor de riesgo
cardiovascular



Osakidetza



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSAKUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Guías de práctica clínica de Osakidetza

Guía de práctica clínica
**sobre el manejo
de los lípidos
como factor de riesgo
cardiovascular**



Osakidetza



FINANCIACIÓN: Esta GPC ha sido financiada por Osakidetza y el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Ha recibido en 2004 una beca de investigación comisionada en evaluación de tecnologías sanitarias, gestionada por Osteba.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Itziar Pérez, Javier Urraca, Fernando Uribe, Ricardo Samper, Iñaki Berraondo y Ramón Ugarte han declarado ausencia de conflicto de interés. Ricardo San Vicente ha recibido apoyo de Pfizer y Novartis para acudir a congresos, Josu Ibarra ha recibido apoyo de Belmac y Almiral para acudir a congresos y reuniones, Fátima Almagro ha recibido apoyo de MSD y Pfizer para acudir a congresos y reuniones, Javier Andrés ha recibido apoyo de MSD, Pfizer, Schering y Novartis para acudir a congresos y reuniones.

ESTE DOCUMENTO DEBE SER CITADO COMO:

San Vicente Blanco R., Pérez Irazusta I., Ibarra Amarica J., Berraondo Zabalegui I., Uribe Oyarbide.F., Urraca Garcia de Madinabeitia J., Samper Otxotorena.R., Aizpurua Imaz I., Almagro Mugica F., Andrés Novales J., Ugarte Libano R. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.

Edición: 2008
Tirada: 500
© Osakidetza y Departamento de Sanidad
Administración de la CC.AA. del País Vasco
<http://www.osakidetza.euskadi.net>

Edita: Osakidetza
C/Álava, 45
01006 VITORIA-GASTEIZ

ISBN: 978-84-691-2434-5
Depósito Legal: BI-2701-08

Índice

Presentación del Consejero	5
Autoría y revisión de la guía	7
Resumen estructurado	9
Preguntas para responder	11
Resumen de las recomendaciones	13
Structured summary	23
Questions to be answered	25
Summary of recommendations	27
1. Introducción	37
1.1. Justificación	
1.2. Objetivos de la guía	
1.3. Metodología de elaboración	
2. Evaluación del riesgo cardiovascular	46
2.1. Cálculo del riesgo cardiovascular: una cuestión previa	
2.2. Definición de dislipemia	
2.2.1. Hipercolesterolemia	
2.2.2. Hipertrigliceridemia	
2.3. Cribado de dislipemia	
2.4. Evaluación inicial	
2.4.1. Evaluación inicial del riesgo coronario	
2.4.2. Condiciones para la realización de pruebas de laboratorio	
2.4.3. Prueba índice tobillo/brazo	
2.4.4. Cifras objetivo de colesterol LDL	
2.4.5. Sospecha de hipercolesterolemia familiar	
3. Medidas no farmacológicas	67
3.1. Estilos de vida	
3.1.1. Dieta	
3.1.2. Acohol	
3.1.3. Actividad física	
3.1.4. Pérdida de peso	
3.2. Alimentos funcionales	
3.2.1. Ácidos grasos omega-3	
3.2.2. Fitosteroles	
3.2.3. Soja	
3.3. Plantas medicinales	
4. Tratamiento farmacológico	84
4.1. Tratamiento farmacológico en prevención primaria	
4.1.1. Población general	
4.1.2. Mujeres	
4.1.3. Ancianos	
4.1.4. Diabetes	
4.1.5. Efectos adversos	
4.2. Tratamiento farmacológico en prevención secundaria	
4.2.1. Cardiopatía isquémica	
4.2.2. Accidente cerebrovascular	
4.2.3. Enfermedad arterial periférica	
4.2.4. Efectos adversos	
4.3. Estatinas de elección	

5.	Tratamiento de la hipertrigliceridemia	111
6.	Tratamiento de pacientes con descenso aislado del colesterol HDL	115
7.	Hiperlipidemia mixta	117
8.	Indicaciones del tratamiento farmacológico combinado	119
9.	Efectos adversos del tratamiento farmacológico	124
	9.1. Estatinas	
	9.2. Fibratos	
	9.3. Resinas	
	9.4. Niacina	
	9.5. Ezetimiba	
10.	Valoración inicial y seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico	132
11.	Criterios de derivación	138
12.	Hipercolesterolemia en niños	139
	12.1. Cribado	
	12.2. Niveles y cifras objetivo	
	12.3. Tratamiento	
13.	Difusión e implementación	146
ANEXOS		147
Anexo 1.	Tablas REGICOR para el cálculo del riesgo coronario	
Anexo 2.	Algoritmo de atención en prevención primaria	
Anexo 3.	Algoritmo de atención en prevención secundaria	
Anexo 4.	Algoritmo de atención de la hipertrigliceridemia	
Anexo 5.	Algoritmo para la valoración inicial y el seguimiento del tratamiento hipolipemiente	
Anexo 6.	Criterios MEDPED para el diagnóstico clínico de la hipercolesterolemia familiar	
Anexo 7.	Dieta mediterránea : consejos para los pacientes	
Anexo 8.	Consejos para perder peso, dieta y ejercicio	
Anexo 9.	Consejos para elaborar comida rápida y sana	
Anexo 10.	Alimentos enriquecidos con componentes funcionales	
Anexo 11.	Contenido en omega-3 de pescados y crustáceos	
Anexo 12.	Tabla de ensayos clínicos en prevención primaria	
Anexo 13.	Tabla de ensayos clínicos en prevención secundaria	
Anexo 14.	Tabla de ensayos clínicos en diabetes	
Anexo 15.	Fármacos hipolipemiantes: presentaciones comerciales	
Anexo 16.	Costes de las estatinas	
Anexo 17.	Fármacos hipolipemiantes: precauciones, contraindicaciones, interacciones y reacciones adversas	
Anexo 18.	Valores de colesterol total y C-HDL en población infantil española	
Anexo 19.	Glosario y abreviaturas	
Anexo 20.	Indicadores	
Anexo 21.	Áreas de mejora	
Anexo 22.	Metodología de elaboración	
	Bibliografía	205

Presentación del Consejero

De nuevo tienes en tus manos una guía de práctica clínica realizada por y para los profesionales de Osakidetza con recomendaciones desarrolladas de forma sistemática y basadas en la mejor evidencia científica disponible.

En este caso, el problema de salud que se aborda es el del **manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular**. Como ves, ya el título nos ofrece una visión diferente del problema de salud: orienta la situación no como un problema de manejo de las cifras de lípidos sino como un factor predictor del riesgo cardiovascular, que es lo que realmente marca su importancia.

La prevención primaria de los problemas cardiovasculares es una actividad de primer orden en las consultas de Atención Primaria fundamentalmente, pero también de la Atención Especializada. Por eso tenemos que adecuar nuestras prácticas a un entorno de riesgo cardiovascular bajo, donde insistamos en el *estilo de vida mediterráneo* como actividad preventiva fundamental. Esta guía consigue adecuarse a nuestra realidad y abordar la situación para los pacientes de nuestro entorno.

También se tratan las cuestiones de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular ya que aumentan la supervivencia, especialmente de los pacientes con cardiopatía isquémica y merece la pena destacar la atención que la guía ofrece a la valoración del riesgo – beneficio del tratamiento farmacológico para adecuar los fármacos y dosis a los que mayores ventajas ofrecen a los pacientes con los mínimos riesgos-.

Deseo agradecer el esfuerzo realizado por los profesionales para que esta guía pueda salir a la luz. Me consta que han sido muchas horas de dedicación para revisar la evidencia científica, compartir el conocimiento y llegar a consensos. Se trata de un grupo de profesionales que desde sus diversas disciplinas una vez más nos demuestra la importancia del trabajo conjunto de distintas categorías profesionales y niveles asistenciales. Mi más sincero agradecimiento.

Estoy convencido de que todas las cuestiones abordadas en la guía serán del máximo interés tanto para los médicos de familia y enfermeras de atención primaria, como para cardiólogos, internistas, endocrinos y resto de especialistas, que ayudarán a la toma de sus decisiones clínicas y contribuirán a mejorar la salud de los ciudadanos y ciudadanas de la Comunidad Autónoma Vasca.

Vitoria-Gasteiz, Septiembre de 2008

Gabriel M^a Inclán Iribar

CONSEJERO DE SANIDAD

Autoría y revisión de la guía

Coordinador

Ricardo San Vicente Blanco. Médico de familia. CS Ezkio-Itsaso. Comarca Gipuzkoa Mendebalde.

Autores

Ricardo San Vicente Blanco. Médico de familia. C.S. Ezkio-Itsaso. Comarca Gipuzkoa Mendebalde.

Iciar Pérez Irazusta. Médica de familia. Unidad Docente de MFyC de Gipuzkoa.

Josu Ibarra Amarica. Médico de familia. C.S. Zaramaga. Comarca Araba.

Iñaki Berraondo Zabalegui. Médico de familia. Director Gerente Hospital Bidasoa.

Fernando Uribe Oyarbide. Médico de familia. C.S. Desierto. Comarca Ezkerraldea-Enkarterri.

Javier Urraca García de Madinabeitia. Médico de familia. C.S. Txagorritxu-Gazalbide. Comarca Araba.

Ricardo Samper Otxotorena. Farmacéutico. Subdirección de Atención Primaria. Vitoria-Gasteiz.

Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico. Centro Vasco de Información de Medicamentos (CEVIME). Vitoria-Gasteiz.

Javier Andrés Novales. Cardiólogo. Hospital San Eloy. Barakaldo. Bizkaia.

Fátima Almagro Mugica. Medicina Interna. Unidad de lípidos Hospital Donostia. Donostia.

Ramón Ugarte Libano. Pediatra. C.S. Aranbizkarra. Comarca Araba.

Revisores externos:

Idoia Alcorta Michelena. Médica de Familia. C.S. Renteria. Comarca Gipuzkoa Ekialde.

Anunciación Alonso del Olmo. Cardióloga. Hospital San Eloy. Barakaldo. Bizkaia.

Jesús M^a de la Viuda Unzueta. Medicina Interna. Hospital Galdakao. Galdakao.

Roberto Elosúa Llanos. Epidemiología vascular y genética. Unidad de lípidos y epidemiología cardiovascular. Instituto Municipal de Investigación Médica. Barcelona.

Rosa Esquisabel Martínez. Médica de familia, C.S. San Martín. Comarca Araba.

Félix Miguel García. Médico de familia. Técnico de Salud. Gerencia de Atención Primaria. SACYL. Valladolid Oeste.

María Miguez Vazquez. Enfermera. C.S. Zaldibia. Comarca Gipuzkoa Mendebalde.

Rafael Rotaache del Campo. Médico de familia. C.S. Alza. Comarca Gipuzkoa Ekialde.

Adalberto Serrano Cumplido. Médico de familia. C.S. Repelega. Comarca Ezkerraldea-Enkarterri.

Grupo cardiovascular de Osatzen. Sociedad Vasca de Medicina de Familia y Comunitaria.

Resumen estructurado

ANTECEDENTES: Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la Comunidad Autónoma del País Vasco en las mujeres y la segunda en varones, detrás de los tumores, suponiendo casi el 32% de las defunciones del 2001. La trascendencia de estas enfermedades en la práctica clínica tiene su reflejo, entre otros aspectos, en el elevado volumen de prescripción de fármacos hipolipemiantes.

OBJETIVOS: El objetivo de esta guía es mejorar la atención sanitaria a estos pacientes, analizando las alternativas de intervención más beneficiosas basadas en las mejores pruebas y evidencias disponibles en la literatura científica y disminuir la variabilidad en la práctica clínica observada en el tratamiento y manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular.

METODOLOGÍA: Se ha optado por un método mixto de adaptación-elaboración de Guías de Práctica Clínica. Se ha empleado la clasificación de la evidencia y la gradación de las recomendaciones propuesta por el National Institute of Clinical Excellence (NICE), que utiliza el método de Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN) para estudios de tratamiento y pronóstico y el del Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford para los de diagnóstico.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA: Se ha utilizado como material de partida las revisiones Cochrane y GPC de ámbito internacional. Cuando las preguntas requerían actualización parcial o elaboración “de novo” se ha utilizado la metodología propuesta por NICE en su manual de elaboración de guías. Se han realizado búsquedas en Cochrane Library, Medline-Pubmed, DARE, Evidence Based Review y EMBASE. El período de búsqueda abarca hasta septiembre 2007-Enero 2008 en función de la pregunta.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN: Se han incluido GPC de alta calidad seleccionadas basándose en el instrumento de evaluación AGREE y publicadas a partir del 2002 y artículos publicados hasta enero 2008 evaluados según las plantillas de lectura crítica de SIGN para dos evaluadores.

PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES QUE PLANTEA LA GUÍA: Relativas al pronóstico y tratamiento de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular.

Preguntas para responder

- 1.** ¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en población general en nuestro entorno? ¿Cuál debe ser el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?
- 2.** ¿Es efectivo el cribado del riesgo coronario en población general para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?
- 3.** ¿Cuáles son las edades límite del cribado y con qué periodicidad se debe de realizar este para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?
- 4.** ¿Qué aporta el índice tobillo/brazo en la valoración del riesgo coronario?
- 5.** ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria, en prevención secundaria y en el paciente con diabetes?
- 6.** ¿Hay que tratar con hipolipemiantes a personas con c-HDL bajo y c-LDL normal?
- 7.** ¿En qué condiciones se deben realizar las pruebas analíticas?
- 8.** ¿Qué parámetros definen la hipercolesterolemia familiar?
- 9.** ¿Cuándo sospechamos una hipercolesterolemia familiar (HF)?
- 10.** ¿Qué parámetros definen la hipertrigliceridemia?
- 11.** ¿Qué pruebas deben incluirse en el estudio inicial de un paciente para valoración de su riesgo coronario?
- 12.** ¿Cuál debe ser la actitud en relación a los lípidos en el seguimiento de un paciente en función de su riesgo coronario?
- 13.** ¿Qué pacientes deben derivarse desde atención primaria a especializada?
- 14.** ¿A partir de que edad no está justificado el tratamiento con hipolipemiantes en adultos?
- 15.** ¿Son efectivos los cambios en el estilo de vida que afectan al perfil lipídico en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria?
- 16.** ¿Qué intervenciones son más eficaces para conseguir modificar el estilo de vida?
- 17.** ¿Cuánto tiempo debemos esperar con modificaciones de estilo de vida antes de iniciar tratamiento hipolipemiante?

18. ¿Cuándo debemos de iniciar el tratamiento hipolipemiante en prevención primaria en el sur de Europa?
19. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en prevención primaria?
20. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento hipolipemiantes en prevención secundaria?
21. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en prevención secundaria?
22. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes?
23. ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia?
24. ¿Como tratar una hiperlipidemia mixta?
25. ¿Cuáles son las indicaciones del tratamiento hipolipemiante combinado?
26. ¿Son eficaces los alimentos funcionales, los suplementos vitamínicos y los complementos dietéticos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?
27. ¿Son eficaces las plantas medicinales en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?
28. ¿Cuándo solicitar el perfil lipídico en los niños?
29. ¿Cuáles son los niveles y cifras objetivo en los niños?
30. ¿Qué medidas terapéuticas se pueden adoptar en los niños con hipercolesterolemia familiar?

Resumen de recomendaciones

Evaluación del riesgo cardiovascular

B

Se recomienda utilizar tablas adaptadas y validadas a la población del estado español.

C

En pacientes sin enfermedad cardiovascular, se recomienda utilizar las tablas del proyecto REGICOR en el cálculo del riesgo coronario.

✓

No debe calcularse el riesgo coronario según las tablas del proyecto REGICOR en pacientes mayores de 74 años, ni ante la presencia de enfermedad vascular establecida, hipercolesterolemia familiar, dislipemias genéticas o en situaciones en las que la cifra de colesterol total sean >320 mg/dl o c-LDL > 240 mg/dl.

✓

En los resultados de los análisis clínicos se debe evitar la referencia a unas cifras de colesterol deseables o a rangos de normalidad en las cifras de lípidos, ya que la relevancia de éstas dependerá de las situaciones particulares de los pacientes, como son la presencia de enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, antecedentes familiares de enfermedad o de mortalidad cardiovascular prematura o, en ausencia de éstos, del riesgo coronario de los pacientes.

✓

Se necesitan nuevas investigaciones que ayuden a establecer la naturaleza de la asociación entre triglicéridos y la enfermedad coronaria.

✓

En población general se aconseja el cribado con perfil lipídico a los 40 años en hombres y 45 en mujeres al objeto de calcular el riesgo coronario de estas personas.

✓

A partir de los 40 años, en personas con riesgo bajo en la evaluación inicial mediante la función de REGICOR, debe repetirse el cálculo del riesgo coronario cada 4 años.

D

En personas mayores de 75 años no hay evidencias que apoyen el cálculo del riesgo coronario.

✓

Se debe valorar de forma individualizada la realización de un perfil lipídico en pacientes con antecedentes de historia familiar de enfermedad vascular prematura o de dislipemia familiar u obesidad.

D

En los pacientes con hipertensión o diabetes, el perfil lipídico debe formar parte de la valoración inicial del individuo y debe repetirse anualmente.

C

Para estimar el riesgo coronario es suficiente con la determinación de colesterol total y c-HDL como variables lipídicas.

D

Para la toma de decisiones de inicio de intervención hipolipemiante es necesario realizar un perfil lipídico completo obtenido en condiciones de ayuno de 12 horas.

D

Se recomienda un mínimo de dos determinaciones del perfil lipídico antes de tomar decisiones de intervención hipolipemiante.

D

Se aconseja no realizar determinaciones lipídicas hasta 12 semanas después de un infarto agudo de miocardio, y hasta pasadas 8 semanas de un traumatismo, cirugía, infección bacteriana o viral, o parto.

D

La extracción de sangre se debe realizar con el paciente sentado al menos durante los 5 minutos previos a la extracción. Se debe evitar la venooclusión prolongada. Si ésta no se consigue, habría que soltar el torniquete al minuto de la aplicación e intentar la extracción en el otro brazo o bien esperar unos minutos para intentar nuevamente la punción.

✓

En personas con riesgo coronario entre el 10 y 19% en la función de REGICOR, se debe valorar la realización del índice tobillo/brazo cuando se plantea el tratamiento farmacológico.

✓

En prevención primaria, con las evidencias disponibles, no se pueden establecer cifras objetivo de c-LDL.

✓

Se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar en:

1. En pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia familiar en familiares de primer grado.
2. En individuos sin antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular temprana y cifras de colesterol elevadas.
3. Individuos ≥ 40 años en los que las cifras de colesterol total son superiores a 360 mg/dl o cifras de c-LDL > 260 mg/dl y en individuos entre 30-39 años con cifras de CT > 340 o LDL > 240 mg/d.

✓

Se recomienda realizar una determinación de colesterol total en todos los familiares de primer grado de pacientes con hipercolesterolemia familiar a partir de los 10 años.

✓

A los individuos con sospecha de hipercolesterolemia familiar se les debe realizar el test MedPed y consultar con la atención especializada.

Tratamiento no farmacológico

C-B*

Se recomienda aconsejar el patrón dietético mediterráneo (dieta y ejercicio físico) a la población en general y a los individuos que han tenido un evento coronario (*). Este consejo debería ser realizado fundamentalmente en las consultas de enfermería.

B

Deben de realizarse esfuerzos dirigidos a la promoción del consumo diario de fruta y verdura.

C

Se recomienda aconsejar a la población general, y a los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular, que continúen con el consumo de alcohol si previamente presentaban un patrón de consumo de alcohol bajo o moderado.

C

El nivel de consumo de alcohol recomendable no debe superar las 2 unidades/día de alcohol en los varones y 1 unidad/día en las mujeres.

✓

La información sobre los efectos beneficiosos del alcohol debe de ir acompañada de una clara explicación de las cantidades de alcohol que equivalen a una unidad de alcohol y de los efectos perjudiciales del consumo excesivo.

B

A nivel general, se recomienda la realización de ejercicio de intensidad aeróbica como andar, correr, nadar con una intensidad moderada, por lo menos, 30 minutos 5 días a la semana o si se realiza con una intensidad alta, por lo menos, 20 minutos 3 días a la semana.

C

En individuos con sobrepeso u obesidad se recomienda disminuir la ingesta calórica y aumentar la actividad física.

D

Se recomienda la ingesta de pescado como fuente de ácidos omega-3 y grasas no saturadas como parte de la dieta mediterránea.

A

No se recomienda la utilización de plantas medicinales para disminuir el riesgo coronario.

Tratamiento farmacológico en prevención primaria

D

Se recomienda previamente al inicio del tratamiento hipolipemiante comenzar con dieta y actividad física durante 6 meses.

A

Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RC $\geq 20\%$ según la ecuación de REGICOR. La indicación de tratamiento farmacológico debe ir en todo caso precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable.

B

La indicación de tratamiento con dosis bajas-moderadas de estatinas en las personas con riesgo coronario entre el 10% y el 19%, determinado mediante la ecuación del proyecto REGICOR, debe realizarse tras la intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, tabaquismo).

B

En personas con riesgo coronario entre el 10% y el 19%, determinado mediante la ecuación del proyecto REGICOR, y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular no modificables (antecedentes familiares de muerte coronaria prematura, antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar, evidencia preclínica de arteriosclerosis), debe considerarse el inicio del tratamiento con dosis bajas-moderadas de estatinas.

✓

En pacientes con cifras aisladas de colesterol total superiores a 320 mg/dl y/o 240 mg/dl de c-LDL, debe iniciarse el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas.

✓

B(*)
D()**

En pacientes con indicación de tratamiento con una estatina en prevención primaria e intolerancia a la misma, se recomienda insistir en las medidas no farmacológicas y reducir la dosis o cambiar a otra estatina. Si persiste la intolerancia, se recomienda iniciar el tratamiento con fibratos*. Otras opciones podrían ser resinas*, y/o ezetimiba**.

✓

En prevención primaria, en mujeres entre 40 y 75 años con riesgo coronario entre el 10 y 19% según la ecuación del proyecto REGICOR, debe de intervenirse con preferencia sobre otros factores de RCV antes de iniciar el tratamiento farmacológico hipolipemiante.

C

En mujeres entre 40 y 75 años con un riesgo coronario \geq del 20% se debe iniciar tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas.

D

En personas mayores de 75 años no se recomienda estimar el riesgo de enfermedad coronaria con la información aportada por las cifras de colesterol.

- ✓

La decisión de iniciar un tratamiento hipolipemiante con estatinas en prevención primaria en las personas mayores de 75 años debe de hacerse de forma individualizada, y una vez valorados los riesgos que pueden superar a unos beneficios de los que no hay evidencias.
- ✓

En prevención primaria, en las personas mayores de 80 años en tratamiento previo con estatinas, se recomienda valoración de la conveniencia de interrumpir el tratamiento con estatinas en función de la esperanza y calidad de vida del paciente.
- C**

En pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular debe estimarse el riesgo coronario para tomar decisiones de intervención hipolipemiante. En la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptible de prevención primaria, se recomienda la utilización de las tablas del proyecto REGICOR de riesgo coronario.
- B**

En pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario $\geq 10\%$ en las tablas del proyecto REGICOR, se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas.
- ✓

En los diabéticos mayores de 75 años es necesario individualizar la recomendación en función de los factores de RCV del paciente.
- B**

En pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular $\geq 10\%$ en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas se puede considerar la administración de fibratos.
- C**

En diabéticos de larga evolución >15 años valorar el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas con independencia del riesgo coronario.

Tratamiento farmacológico en prevención secundaria

- A**

En pacientes con cardiopatía isquémica se recomienda iniciar el tratamiento con dosis moderadas de estatinas con independencia de la cifra basal de c-LDL.
- B(*)**
D()**

En pacientes con cardiopatía isquémica e intolerancia a las estatinas se recomienda bajar la dosis o cambiar a otra estatina. Si persiste la intolerancia utilizar fibratos*. Otras opciones podrían ser ácido nicotínico**, resinas** y/o ezetimiba**.
- ✓

En aquellas personas con cardiopatía isquémica en las que no se han conseguido cifras de c-LDL menores de 100 mg/dl, se podría aumentar la dosis de estatinas después de informar al paciente de los beneficios y riesgos del tratamiento.

A

Se recomienda que, con independencia de las cifras basales de colesterol total y c-LDL, en los individuos que son dados de alta tras un síndrome coronario agudo se inicie el tratamiento con estatinas con dosis moderadas.

B

En pacientes con ictus isquémico de origen aterotrombótico y sin cardiopatía isquémica se debe iniciar tratamiento con estatinas a dosis moderadas junto con otras recomendaciones sobre estilo de vida. El inicio del tratamiento con estatinas debe ser independiente de la cifra basal de c-LDL.

✓

En aquellos pacientes con un ictus previo en tratamiento con estatinas que no han conseguido cifras de c-LDL < 100 mg/dl, se podría aumentar la dosis de estatinas después de informar al paciente de los beneficios y riesgos del tratamiento.

B

En los individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada se recomiendan estatinas a dosis moderadas.

Tratamiento de la hipertrigliceridemia

D

Cuando los niveles de triglicéridos se sitúan por debajo de 500 mg/dl, la toma de decisiones clínicas debe considerar la situación global del riesgo cardiovascular del paciente.

D

En los pacientes con niveles de triglicéridos por encima de 200mg/dl se recomienda como primera medida disminuir el peso, disminuir el consumo de grasa, aumentar la actividad física y reducir o eliminar el consumo de alcohol.

D

Se recomienda el tratamiento con fibratos cuando los niveles de triglicéridos permanecen por encima 500 mg/dl a pesar de los cambios en el estilo de vida.

D

Los ácidos grasos omega-3 podrían utilizarse como tratamiento de la hipertrigliceridemia, de manera coadyuvante al tratamiento con fibratos.

Tratamiento de pacientes con descenso aislado de c-HDL

A

Para aumentar los niveles de c-HDL se recomienda la realización de ejercicio aeróbico de forma regular, reducir el peso en caso de existir obesidad, y en los fumadores, el abandono del tabaco.

✓

Se recomienda no iniciar el tratamiento farmacológico ante cifras aisladas de c-HDL sin tener en cuenta el riesgo coronario según la función de REGICOR.

Hiperlipidemia mixta



Debido al mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura de las formas hereditarias de la hiperlipidemia mixta, antes de iniciar el tratamiento se debería realizar una historia de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y de alteraciones lipídicas. Si fueran positivas, estos pacientes pueden considerarse de alto riesgo cardiovascular.



En prevención primaria, ante un paciente con hiperlipidemia mixta que no refiere antecedentes familiares, debe calcularse el riesgo coronario según la ecuación de REGICOR. El objetivo fundamental del tratamiento debe ser reducir el riesgo coronario.

Tratamiento combinado, efectos adversos de los hipolipemiantes



En los pacientes en los que es necesaria la combinación de 2 fármacos se pueden asociar estatinas y resinas de intercambio iónico en dosis bajas y en caso de intolerancia a las mismas, ezetimiba.



Quando sea necesaria la combinación de estatinas con fibratos, se recomienda la utilización de fenofibrato.



Se valorará el tratamiento combinado en :

- Hipercolesterolemias familiares en las que no se consiguen controles adecuados con un fármaco.
- Circunstancialmente en pacientes con hiperlipidemias mixtas de origen familiar.



Se deberá valorar la suspensión del tratamiento con fibratos si se produce un aumento sostenido de los niveles de creatinina.



En pacientes con insuficiencia renal en los que sea necesario el tratamiento con fibratos, gemfibrozilo es el de primera elección.



Las resinas se deben evitar en pacientes con estreñimiento o alteraciones intestinales.



Si se toma otra medicación concomitante con las resinas de intercambio iónico, se deben administrar una hora antes o 4 horas después de la administración de las resinas.

Valoración y seguimiento de las personas en tratamiento farmacológico

D

Antes del inicio del tratamiento farmacológico se recomienda realizar dos determinaciones del perfil lipídico. Tras tratamiento farmacológico, se recomienda un primer control a las 8-12 semanas y luego anualmente con valoración del riesgo coronario anual en prevención primaria. En prevención secundaria, una vez conseguido el control adecuado, se recomienda una analítica anual.

D

Antes del inicio del tratamiento con estatinas o fibratos deben determinarse los valores de GOT/GP. Si sus valores están elevados, se recomienda investigar la causa antes del comienzo del tratamiento.

B

No es necesario realizar determinación de la CPK antes de iniciar el tratamiento con estatinas o fibratos en pacientes asintomáticos.

D

En los pacientes que comiencen tratamiento con estatinas o fibratos debe considerarse la determinación de los valores de CPK al inicio del tratamiento en aquellas personas que refieren síntomas musculares inexplicables y en aquellos que tienen alto riesgo de toxicidad muscular (personas mayores, disfunción hepática o ante combinaciones farmacológicas potencialmente miotóxicas).

D

Si el valor de CPK es mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad, se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas.

D

Previamente al inicio del tratamiento con fibratos debe determinarse los valores de GOT, GPT, creatinina y valorar la presencia de colelitiasis.

D

Una vez iniciado el tratamiento con estatinas, se recomienda realizar una determinación de transaminasas a las 8-12 semanas.

D

Se recomienda realizar una determinación anual de transaminasas en pacientes en tratamiento con estatinas. En caso de elevaciones de las transaminasas por encima de 3 veces los límites superiores de la normalidad, se aconseja disminuir las dosis de estatina y si persistiera la elevación valorar la suspensión del tratamiento.

D

Debe informarse a los pacientes de la posibilidad de que se presenten síntomas musculares asociados al tratamiento y de la necesidad de solicitar consejo médico ante la aparición de éstos.

D

Ante la aparición de síntomas musculares, debe solicitarse una determinación de creatin quinasa (CPK). En caso de elevaciones de CPK >10 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas.

D

Se recomienda la realización de una determinación de los valores de GOT y GPT a las 8-12 semanas de iniciado el tratamiento con fibratos y después anualmente.

D

No es necesaria la determinación durante el seguimiento de creatinina sérica de forma rutinaria en pacientes en tratamiento con fibratos.

D

Se aconseja la determinación de los valores séricos de creatinina en pacientes en tratamiento con fibratos que toman otros fármacos como metformina y estatinas. Si se produce una elevación de la creatinina sérica (por encima de 1,5 mg/dl en hombres y de 1,4 mg/dl en mujeres), se recomienda suspender el tratamiento con fibratos.

D

Debe de informarse a los pacientes de la posibilidad de que se presenten síntomas musculares asociados al tratamiento con fibratos y de la necesidad de solicitar consejo médico ante la aparición de éstos. En caso de elevaciones de CPK >10 veces el límite superior de la normalidad se debe interrumpir el tratamiento con fibratos.

Criterios de derivación

✓

Se recomienda recurrir a una unidad de lípidos o en su defecto al especialista de 2º nivel de asistencia ante:

- la sospecha de hipercolesterolemia familiar.
- hiperlipidemias genéticas graves con perfiles lipídicos anormalmente elevados (CT > 400 o c-LDL >260 mg/dl o TG > 1000 mg/dl).
- la necesidad de añadir un tercer fármaco.
- aparición efectos adversos que requieran intervención especializada.

Hipercolesterolemia en niños

A

No se recomienda el cribado poblacional del colesterol en la infancia y adolescencia.

✓

Se recomienda realizar cribado del colesterol a niños a partir de los 10 años con un familiar de primer grado con hipercolesterolemia familiar monogénica.

D

En los niños con hipercolesterolemia sin historia familiar de dislipemias monogénicas se aconseja una dieta mediterránea, realización de actividad física y mantener un peso adecuado.

Structured summary

BACKGROUND: Cardiovascular diseases are the primary cause of death in the Autonomous Community of the Basque Country in women and second in the case of men, after tumours. Cardiovascular diseases accounted for almost 32% of deaths in 2001 and their importance in clinical practice are reflected, among other aspects, in the high volume of prescriptions for hypolipidaemic drugs.

AIMS: The aim of this guideline is to improve the health care of these patients by offering them alternative, more beneficial treatments based on the best tests and evidence available in the scientific literature and to reduce the variability in clinical practice observed in the treatment and management of lipids as a cardiovascular risk factor.

METHODOLOGY: A mixed method for the adaptation-preparation of Clinical Practice Guidelines has been selected. Evidence has been classified and recommendations graded as recommended by the Institute of Clinical Excellence (NICE), which uses the Scottish Intercollegiate Guidelines SIGN method for studies of treatment and prognosis, and of the Centre for Evidence-Based Medicine of Oxford for diagnostics studies.

SEARCH STRATEGY: At an international level, Cochrane and GPC reviews have been used as initial material. When the questions needed to be updated partially or totally or drafted from scratch, the methodology proposed by NICE in its guidelines manual was adopted. Searches have been made in Cochrane Library, Medline-Pubmed, DARE, Evidence Based Review and EMBASE. These searches covered the period September 2007-January 2008 in accordance with the question.

INCLUSION CRITERIA: High-quality CPGs have been included, selected on the basis of the AGREE assessment tool and published as of 2002, and articles published before January 2008 were evaluated according to the critical reading templates of SIGN for two evaluators.

QUESTIONS AND RECOMMENDATIONS PROPOSED IN THE GUIDELINES: Relating to the prognosis and treatment of lipids as a cardiovascular risk factor.

Questions to be answered

- 1.** Which CVR table is the most appropriate for use in the general population in our environment? What should the cut-off point be after which therapeutic intervention is to be recommended?
- 2.** Is coronary risk screening effective in the general population in order to reduce cardiovascular morbimortality?
- 3.** What are the screening age limits and how often should this be carried out in order to reduce cardiovascular morbimortality?
- 4.** What is the contribution of the ankle/arm index in the assessment of coronary risk?
- 5.** What are the target figures for c-LDL: in primary prevention, secondary prevention and in patients with diabetes?
- 6.** Should patients with low c-HDL and normal c-LDL be treated with hypolipidaemic drugs?
- 7.** Under what conditions should analytical tests be used?
- 8.** What parameters define family hypercholesterolemia?
- 9.** When do we suspect a case of family hypercholesterolemia (FH)?
- 10.** What parameters define hypertriglyceridemia?
- 11.** What tests must be included in the initial study of a patient to assess his/her coronary risk?
- 12.** What is the attitude with regard to lipids in monitoring a patient in accordance with his/her coronary risk?
- 13.** What patients should be referred from primary care to specialised care?
- 14.** As of what age is the treatment with hypolipidaemic drugs not justified in adults?
- 15.** Are the changes in lifestyle that affect the lipid profile effective in reducing cardiovascular morbimortality in primary and secondary prevention?
- 16.** What are the most efficient strategies to secure a change in lifestyle?
- 17.** How long must we wait after securing changes in lifestyle before beginning hypolipemiant treatment?

18. When must we begin hypolipemiant treatment in primary prevention in southern Europe?
19. What is the most effective hypolipemiant treatment in primary prevention?
20. When is it necessary to begin hypolipemiant treatment in secondary prevention?
21. What is the most effective hypolipemiant treatment in secondary prevention?
22. When is it necessary to begin hypolipemiant treatment in secondary prevention?
23. What should the therapeutic approach be to hypertriglyceridemia?
24. How should mixed hyperlipidemia be treated?
25. What are the conditions for combined hypolipemiant treatment?
26. Are functional foods, vitamin supplements and dietary complements efficient in reducing cardiovascular morbimortality in patients with lipid disorder?
27. Are medicinal plants effective in reducing cardiovascular morbimortality in patients with lipid disorder?
28. When should the lipid profile be requested in the case of children?
29. What are the target levels and figures in children?
30. What therapeutic measures can be adapted in children with family hypercholesterolemia?

Summary of recommendations

Cardiovascular risk assessment

B

Use of tables adapted and validated for the population of the Spanish State is recommended.

C

Use of REGICOR project tables is recommended in the calculation of coronary risk in patients without cardiovascular disease.

✓

Coronary risk must not be calculated according to the REGICOR project tables in patients of over 74 years of age, nor in the presence of established vascular disease, family hypercholesterolemia, genetic dyslipemia or in situations in which the total cholesterol level is >320 mg/dl or c-LDL > 240 mg/dl.

✓

In the results of clinical analyses, reference to desirable cholesterol figures or to normality ranges in lipid figures must be avoided as their relevance will depend on the individual situations of patients, such as the presence of cardiovascular disease, family hypercholesterolemia, combined family hyperlipidemia, previous case histories of disease in the family or premature cardiovascular mortality or, in their absence, of the coronary risk of patients.

✓

New research is required to help establish the nature of the association between triglycerides and coronary disease.

✓

In the general population, screening with the lipid profile is recommended at 40 years of age in men and 45 in women in order to calculate their coronary risk.

✓

As of 40, in the case of patients with low-risk in the initial evaluation by means of the REGICOR function, the coronary risk calculation must be repeated every four years.

D

In patients of over 75 years of age, there is no evidence to support the calculation of coronary risk.

✓

Lipid profiles in patients with previous family case histories of premature vascular disease or family dyslipemia or obesity must be assessed on an individual basis.

D

In patients with hypertension or diabetes, the lipid profile must form part of the initial assessment of the individual and must be repeated on an annual basis.

C

In order to estimate coronary risk, it is sufficient to determine total cholesterol and c-HDL as lipid variables.

D

In order to take a decision on beginning hypolipemiant treatment, it is necessary to carry out a complete lipid profile, obtained after the patient has fasted for 12 hours.

D

A minimum of two lipid profile determinations is recommended before taking decisions concerning hypolipemiant treatment.

D

Lipid determinations are not recommended until 12 weeks following acute myocardial infarction and until after 8 weeks following traumatism, surgery, bacterial or viral infection, or birth

D

Blood must be extracted after the patient has been seated for at least five minutes prior to extraction. Prolonged venal occlusion must be avoided. If this cannot be done, it would be necessary to loosen the tourniquet one minute following its application and to try and extract blood from the other arm, or wait a few minutes before attempting to puncture again.

✓

In the case of patients with a coronary risk of between 10 and 19% according to the REGICOR function, the ankle/arm index must be considered when pharmacological treatment is proposed.

✓

With the available evidence, target figures for the c-LDL to be reached in primary prevention cannot be established.

✓

Family hypercholesterolemia must be suspected in:

1. Patients with previous cases of family hypercholesterolemia in blood relatives.
2. In individuals, without previous cases of family hypercholesterolemia, with early cardiovascular disease and highly cholesterol levels.
3. Individuals ≥ 40 years of age in which the total cholesterol levels are higher than 360 mg/dl or levels of c-LDL > 260 mg/dl and in individuals of between 30-39 years of age with levels of CT > 340 or LDL > 240 mg/d.

✓

It is recommended to determine total cholesterol in all blood relatives of patients with family hypercholesterolemia as of 10 years of age.

✓

Individuals suspected of family hypercholesterolemia must be subjected to the MedPed test and referred to specialist care.

Non pharmacological treatment

C-B*

It is recommended to advise the population in general and to individuals who have suffered a coronary event (*) to follow the Mediterranean dietary model (diet and physical exercise). This advice must be given fundamentally in nurse consultations.

B

Efforts must be made to promote the daily consumption of fruit and vegetables.

C

It is recommended to advise the population in general and patients who have suffered cardiovascular disease that they continue consuming alcohol if their previous alcohol consumption pattern was low or moderate.

C

The recommendable alcohol consumption level must not exceed 2 units/day of alcohol in males and 1 unit/day in women.

✓

Information on the beneficial effects of alcohol must be accompanied by a clear explanation of what one unit of alcohol represents and the damaging effects of excessive consumption.

B

At a general level, aerobic intensity exercise such as walking, running, swimming with a moderate intensity for at least 30 minutes, five days a week, or a high-intensity activity for at least 20 minutes, three days a week, is recommended.

C

In overweight or obese individuals, it is recommended to reduce calorie intake and to increase physical exercise.

D

It is recommended to eat fish as a source of omega-3 acids and non saturated fats as part of the Mediterranean diet.

A

The use of medicinal plants to reduce coronary risk is not recommended.

Pharmacological treatment in primary prevention

D Before beginning the hypolipemiant treatment, it is recommended to start with a diet and physical exercise for six months.

A It is recommended to establish primary preventive measures with low-moderate dosages of statines in patients of between 40 and 75 years of age with coronary risk levels $\geq 20\%$ according to the REGICOR equation. Before and/or while indicating a pharmacological treatment, recommendations must be given concerning a cardio-healthy lifestyle.

B Treatment with low-moderate dosages of statines in patients with coronary risks of between 10% and 19%, determined by means of the REGICOR project equation, must be made after treating other cardiovascular risk factors (obesity, HBP, smoking).

B In patients with a coronary risk of between 10% and 19%, determined by means of the REGICOR project equation and the presence of other non modifiable cardiovascular risk factors (family case histories of premature coronary death, previous cases of family hypercholesterolemia, preclinical evidence of arteriosclerosis), starting treatment with low-moderate dosages of statines must be considered.



In patients with isolated total cholesterol levels of over 320 mg/dl and/or 240 mg/dl of c-LDL must begin treatment with low-moderate dosages of statines.



B(*)
D()**

In patients treated with one statine in primary prevention and those who report an intolerance to this, it is recommended to insist on non pharmacological measures and to reduce the doses or change to another statine. If the intolerance continues, it is recommended to begin treatment with fibrates*. Other options might be resins*, and/or ezetimibe**.



In primary prevention, women aged between 40 and 75, with a coronary risk of between 10% and 19% according to the REGICOR project equation, must be treated with preference over other cardiovascular risk factors before beginning the hypolipemiant pharmacological treatment.

C

In women aged between 40 and 75 with a coronary risk $\geq 20\%$, treatment must begin with statines in low-moderate dosages.

D

In patients of over 75 years of age, it is not recommended to estimate the risk of coronary disease according to the information provided by cholesterol levels.

- ✓

The decision to begin hypolipemiant treatment with statines in primary prevention in patients of over 75 years of age must be taken on an individual basis and once the risks have been assessed, as these might exceed the the possible benefits for which there is no evidence.
- ✓

In primary prevention, in patients of over 80 years of age in preliminary treatment with statines, it is recommended to assess the advisability of interrupting the treatment with statines in accordance with the life expectancy and quality of life of the patient.
- C**

In diabetic patients without cardiovascular disease, the coronary risk must be estimated in order to decide on a hypolipemiant treatment. In the estimation of coronary risk in patients with diabetes treatable at a primary prevention level, the use of the REGICOR project coronary risk tables is recommended.
- B**

In patients with type 2 diabetes aged between 40 and 75, with coronary risk $\geq 10\%$ in the REGICOR project tables, it is recommended to begin treatment with statines at low-moderate dosages.
- ✓

In diabetics aged over 75, it is necessary to consider the recommendation on an individual basis in accordance with the cardiovascular risk factors of the patient.
- B**

In type 2 diabetic patients with a cardiovascular risk $\geq 10\%$ in the REGICOR project table, who do not tolerate statines or for whom these are contraindicated, the administration of fibrates might be considered.
- C**

In long-term diabetics of >15 years, assess the treatment with statines at low-moderate dosages irrespective of coronary risk.

Pharmacological treatment in secondary prevention

- A**

In patients with ischaemic cardiopathy, it is recommended to begin treatment with moderate dosages of statines irrespective of the base level of c-LDL.
- B(*)**
D()**

In patients with ischaemic cardiopathy treated with one statine and those who report an intolerance to this, it is recommended to reduce the doses or change to another statine. If the intolerance continues, it is recommended to begin treatment with fibrates*. Other options might be nicotinic acid**, resins** and/or ezetimibe**.
- ✓

In those patients with ischaemic cardiopathy in which c-LDL levels of less than 100 mg/dl have not been obtained, the statine dosage may be increased after considering the benefit and risks of treatment.

A

Irrespective of the total cholesterol and c-LDL base levels, in individuals who are released from hospital after acute coronary syndrome, it is recommended to begin treatment with moderate dosages of statines.

B

In patients with ischaemic ictus of atherothrombotic origin and with no ischaemic cardiopathy in which c-LDL levels of less than 100 mg/dl have not been obtained, the statin dosage may be increased after considering the benefit and risks of treatment.

✓

In patients with previous ictus in treatment with statines in which c-LDL levels of less than 100 mg/dl have not been obtained, the statin dosage may be increased after considering the benefit and risks of treatment.

B

In individuals with peripheral arterial disease and associated comorbidity, moderate dosages of statines are recommended.

Treatment of hypertriglyceridemia

D

When triglyceride levels are under 500 mg/dl, clinical decisions must consider the overall cardiovascular risk status of the patient.

-

In patients with triglyceride levels of over 200 mg/dl, as a first step it is recommended to get the patient to lose weight, decrease fat intake, increase physical activity and reduce or eliminate alcohol consumption.

D

Treatment with fibrates is recommended when triglyceride levels remain above 500 mg/dl in spite of lifestyle changes.

D

Omega-3 fatty acids can be used to treat hypertriglyceridemia as a contributory measure to treatment with fibrates.

Treatment of patients with isolated drop in c-HDL

A

In order to increase c-HDL levels, regular aerobic exercise is recommended, as well as reducing weight in the case of obese patients and stopping smoking in the case of smokers.

✓

It is recommended not to begin pharmacological treatment in the case of isolated levels of c-HDL without taking into consideration the coronary risk according to the REGICOR function.

Mixed hyperlipidaemia



Due to the greater risk of premature coronary disease from the hereditary forms of mixed hyperlipidemia, before beginning treatment, case histories must be drawn up of previous cases of premature cardiovascular disease and lipid disorders in the family. Should these be positive, these patients can be considered to be of high cardiovascular risk.



In primary prevention, in the case of a patient with mixed hyperlipidemia with no previous cases in the family, the coronary risk must be calculated in accordance with the REGICOR equation. The main aim of the treatment must be to reduce the coronary risk.

Combined treatment, adverse effects of hypolipemiant



In those patients in which a combination of two drugs is required, statines can be associated with ionic exchange resins in low dosages and in the case of any intolerance to these, ezetimibe.



When a combination of statines and fibrates is required, the use of fenofibrate is recommended.



Combined treatment will be assessed in:

- Family hypercholesterolemias in which adequate controls are not achieved with a drug.
- Circumstantially in patients with mixed hyperlipidemias of family origin.



Suspending treatment with fibrates must be assessed if there is a sustained increase in creatinine.



In patients with renal insufficiency requiring treatment with fibrates, gemfibrozil is the first choice.



Resins must be avoided in patients who suffer from constipation or intestinal disorders.



If another accompanying medication is taken with ionic exchange resins, these must be administered one hour before or four hours after the resins are administered.

Assessment and monitoring of patients undergoing pharmacological treatment

D

Before starting the pharmacological treatment, it is recommended to make two determinations of the lipid profile. Following pharmacological treatment, it is recommended to make the first control within 8-12 weeks and after that on an annual basis with an annual coronary risk assessment in primary prevention. In secondary prevention, once the adequate control has been achieved, a yearly analysis is recommended.

D

Before beginning treatment with statines or fibrates, AST/ALT values must be determined. If these values are high, it is recommended that the cause be investigated before beginning treatment.

B

Determination of the CPK is not required before beginning treatment with statines or fibrates in asymptomatic patients.

D

In patients who begin treatment with statines or fibrates, a determination of CPK must be considered on beginning treatment in those patients who report explicable muscular symptoms and in those who have a high risk of muscular toxicity (elderly persons, hepatic dysfunction or in the case of potentially myotoxic pharmacological combinations).

D

If the CPK value is greater than five times the upper limit of normality it is recommended not to begin treatment with statines.

D

Before beginning treatment with fibrates, values for AST, ALT and creatinine must be determined and the presence of cholelithiasis must be assessed.

D

Once the treatment with statines has begun, it is recommended to determine the presence of transaminases after 8-12 weeks.

D

It is recommended to determine the presence of transaminases on an annual basis in patients being treated with statines. In the case of an increase in transaminases in excess of three times the upper limits of normality, it is recommended to decrease in the dosage of statine and should the increase persist, a suspension of the treatment should be considered.

D

Patients must be informed of the possibility of the appearance of muscular symptoms associated with the treatment and of the need to request medical advice should this occur.

D

Should muscular symptoms appear, a test to determine the creatine kinase should be requested. In the case of increases of CPK >10 times the upper limit of normality, treatment with statines must be interrupted.

D

A determination of AST and ALT values is recommended 8-12 weeks following the beginning of treatment with fibrates and following that, at yearly intervals.

D

Such a determination is not required during routine monitoring of serum creatinine.

D

The determination of serum creatinine values is recommended in patients being treated with fibrates and who take other drugs such as metformin and statines. In the case of an increase in serum creatinine (in excess of 1.5 mg/dl in men and 1.4 mg/dl in women) suspension of treatment with fibrates is recommended

D

Patients must be informed of the possibility of the appearance of muscular symptoms associated with the treatment and of the need to request medical advice should this occur. In the case of increases of CPK >10 times the upper limit of normality, treatment with fibrates must be interrupted.

Referral criteria

✓

It is recommended to refer the patient to a lipids units or in its absence to a second level specialist in the case of:

- Suspected family hypercholesterolemia
- Serious genetic hyperlipidemias (CT > 400 or c-LDL >260 mg/dl or Triglycerides > 1000 mg/dl)
- The need to add a third drug.
- The appearance of adverse effects that require specialist intervention.

Hypercholesterolemia in children

A

Population screening for cholesterol is not recommended in infants and adolescents.

✓

Cholesterol screening is recommended in children as of 10 years of age in the case of a blood relative with monogenic family hypercholesterolemia.

D

In the case of children with hypercholesterolemia without a family history of monogenic dyslipidemias, patients are advised to follow a Mediterranean diet, do physical activity and maintain adequate weight levels.

1. Introducción

1.1 Justificación

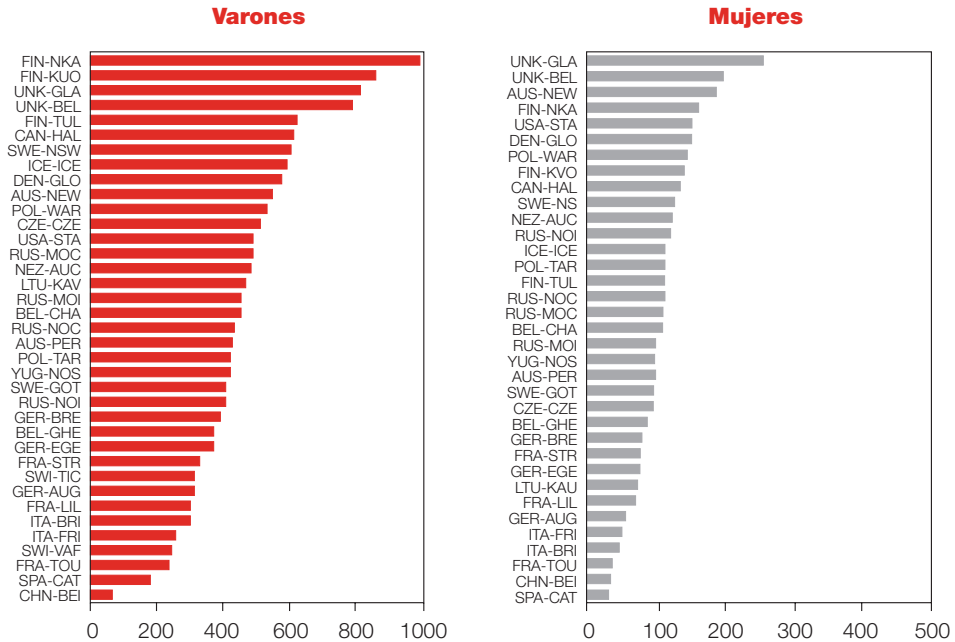
Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la mayoría de los países industrializados. En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) son la primera causa de mortalidad en las mujeres y la segunda en varones, detrás de los tumores suponiendo casi el 32% de las defunciones del 2001, de ahí que la intervención sobre este problema sanitario sea uno de los puntos prioritarios del Plan de Salud (1).

Como en otros países de nuestro entorno, la evolución de la mortalidad de enfermedades del aparato circulatorio es, en general, favorable en ambos sexos, especialmente la mortalidad por cardiopatía isquémica entre 25 y 74 años (Tabla 1). De hecho en el periodo 1992-2001, se experimentó un descenso en las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica de algo más de un 2% tanto en varones como en mujeres. Probablemente estos avances estén en relación, entre otros factores, con las intervenciones de prevención cardiovascular (CV) tanto primaria como secundaria (2;3).

Tabla 1. Evolución de los indicadores del Plan de Salud de la CAPV. Plan de Salud de Euskadi. Informe 2006 (2)

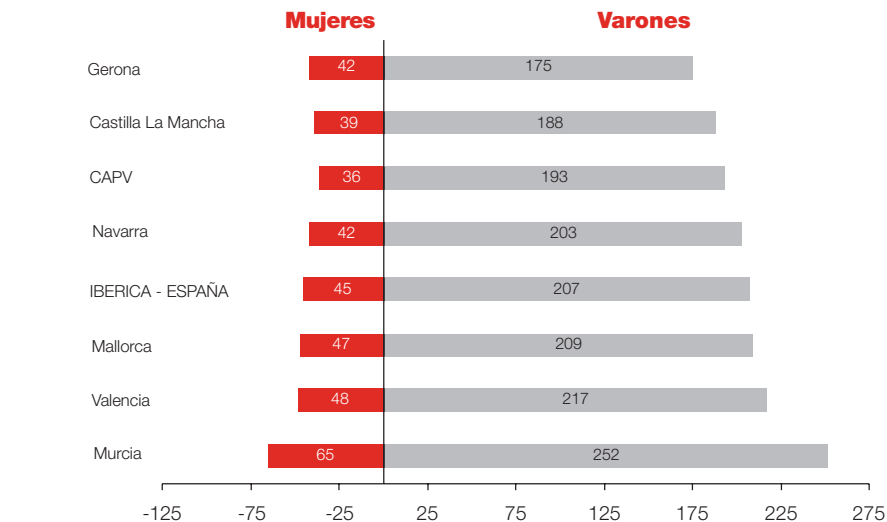
Indicadores Plan Salud	Situación inicial	2002	2003	2004	2005
Mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en varones menores de 65 años	57,1	49,7	49,0	52,26	51,2
Mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en mujeres menores de 65 años	6,1	13,8	15,0	11,4	14,7
Mortalidad por enfermedades cerebro-vasculares en varones menores de 75 años	23,0	21,3	17,1	19,7	16,7
Mortalidad por enfermedades cerebro-vasculares en mujeres menores de 85 años	25,5	21,0	20,2	17,0	17,7
Mortalidad por cardiopatía isquémica en varones (25-74 años)	83,1	65,2	61,0	55,5	55,5
Mortalidad por cardiopatía isquémica en mujeres (25-74 años)	17,2	11,2	13,0	11,2	9,4

Figura 1. Tasa anual de eventos coronarios por 100.000. Proyecto MONICA (5)



De los datos del estudio IBERICA, se desprende que el infarto agudo de miocardio (IAM) presenta una letalidad elevada (35% a los 28 días del infarto), ocupando las tasas de incidencia de IAM en la CAPV una posición intermedia en relación al conjunto del estado (figura 2) (7).

Figura 2. Tasas estandarizadas de incidencia IAM 25-74 años.(6)



La trascendencia de las enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica tiene su reflejo, entre otros aspectos, en el elevado volumen de prescripción de fármacos hipolipemiantes (tablas 2 y 3). Como puede apreciarse, el consumo de estatinas ha experimentado en los últimos años un crecimiento exagerado en relación a la situación epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares en la CAPV. Es probable que este aumento se deba a una mayor prescripción de hipolipemiantes en prevención primaria, mientras todavía persisten sin tratamiento farmacológico pacientes que ya han padecido un evento cardiovascular. El 25% de los que han tenido un evento coronario no están siendo tratados con una estatina. (Datos Diciembre-2007 de la CAPV).

Tabla 2. Evolución en consumo de estatinas en la CAPV (nº DDD)

CONSUMO EN DDD POR ESTATINA 2002-2007

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina
2002	11.379.760	900.438	2.063.011	5.074.258	9.120.442
2003	14.675.276	2.488.528	2.050.654	5.678.918	11.299.269
2004	18.897.732	3.453.576	1.931.674	6.053.138	13.307.425
2005	23.544.136	4.927.874	1.903.989	6.510.826	15.920.336
2006	26.543.552	5.966.128	1.789.791	6.619.830	18.361.299
2007	30.324.868	6.922.986	1.699.949	6.703.088	21.070.094

Tabla 3. Evolución en consumo de estatinas en la CAPV (nº DDD)

INCREMENTOS INTERANUALES

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina
2002-2003	29,0%	176,4%	-0,6%	11,9%	23,9%
2003-2004	28,8%	38,8%	-5,8%	6,6%	17,8%
2004-2005	24,6%	42,7%	-1,4%	7,6%	19,6%
2005-2006	12,7%	21,1%	-6,0%	1,7%	15,3%
2006-2007	14,2%	16,0%	-5,0%	1,3%	14,8%

Con todo, el riesgo cardiovascular (RCV) y en consecuencia las tasas de episodios coronarios en la CAPV son mucho menores que las de la mayor parte de los países industrializados (figura 1 y 2). Por otro lado, el riesgo atribuible de eventos coronarios a nivel poblacional del colesterol es menor que el de otros factores de riesgo como el

sobrepeso y el tabaquismo (4). Estos aspectos son trascendentales a la hora de valorar las decisiones de intervención. Hay que subrayar que la práctica totalidad de los ensayos clínicos (ECA) de prevención primaria se han efectuado sobre grupos de personas con un RCV mayor que el que tienen las personas de la CAPV. En consecuencia, los beneficios esperables de una intervención en la CAPV serán menores que los observados por los estudios de referencia. Por ello, el número de pacientes que hay que tratar para prevenir un evento cardiovascular (NNT), en la CAPV será mayor que el calculado en los países en los que se han efectuado dichos estudios de prevención en los que, como se ha señalado, el RCV es mayor.

Por otra parte, las recomendaciones de las diferentes Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre hipercolesterolemia, elaboradas por grupos de expertos de otros países, no son uniformes y están elaboradas en países con ambientes epidemiológicos muy diferentes al de los países del área mediterránea, basándose en muchos casos, en la utilización de tablas de RCV no validadas en nuestro medio (8-11).

Por todo ello, desde el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, de forma conjunta con la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza, surgió la necesidad de avanzar en el desarrollo de una GPC que responda a las preguntas que el clínico se plantea en el tratamiento de los lípidos, teniendo en cuenta la prevalencia de los factores de RCV y el escenario actual de morbimortalidad en la CAPV por enfermedades cardiovasculares. Con la financiación de Osteba y el empuje de la Subdirección de Atención Primaria de Osakidetza, ha sido posible desarrollar la reflexión clínica que se ofrece en este documento.

1.2. Objetivos de la guía

La guía tiene como misión elaborar recomendaciones que sirvan de ayuda a los profesionales de la CAPV en la toma de decisiones para el manejo de los lípidos como factor de RCV. De esta manera se pretende contribuir a:

- ▶ Mejorar la atención sanitaria a estos pacientes, ofreciéndoles las alternativas de intervención más beneficiosas, basadas en una reflexión centrada en las mejores pruebas y evidencias disponibles en la literatura científica sobre los lípidos como factor de RCV.
- ▶ Disminuir la variabilidad en la práctica clínica observada en el tratamiento y manejo de los lípidos como factor de RCV, acercando las mejores evidencias a la toma de decisiones clínicas.

Esta guía no aborda:

- ▶ El manejo de los individuos con hipercolesterolemia familiar (HF) u otras dislipemias genéticas.
- ▶ El abordaje de otros factores de riesgo cardiovascular como tabaco, hipertensión arterial (HTA), diabetes.

1.3. Metodología de elaboración

Para la elaboración de la guía, se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar, cuya primera tarea fue seleccionar las preguntas que habitualmente se hace un profesional sanitario en el manejo de los lípidos en prevención primaria y secundaria. Estas preguntas seleccionadas se enviaron a un listado de 10 revisores externos. Por consenso, se seleccionaron 27 preguntas que hacían referencia al adulto y 3 que recogiesen como situación especial el abordaje de la hipercolesterolemia en el niño (tabla 4).

La formulación de las preguntas clínicas se ha estructurado según el esquema:

paciente	intervención/comparación	resultado/outcome
Tipo de estudio más adecuado		

De esta forma se llegaron a formular las preguntas que se presentan a continuación y cuya respuesta reflexionada se presenta en esta guía:

Para responder a estas preguntas se utilizó una estrategia escalonada en dos fases.

1º. Las GPC y/o las revisiones Cochrane existentes: ¿dan una respuesta consistente a la pregunta? y, en caso afirmativo: ¿son extrapolables las recomendaciones a nuestra realidad epidemiológica?. Si no es el caso:

2º. ¿Qué dicen las evidencias disponibles sobre este particular?. Búsqueda de evidencias para este fin.

Se trata, por tanto, de una estrategia mixta de elaboración de una GPC (12).

Así, el primer paso ha consistido en localizar y seleccionar las GPC que pudieran haber sido elaboradas con un rigor metodológico aceptable, utilizándose para ello una búsqueda

Tabla 4. Preguntas seleccionadas

Cribado

1. ¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en población general en nuestro entorno? ¿Cuál debe ser el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?
2. ¿Es efectivo el cribado del riesgo coronario en población general para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?
3. ¿Cuáles son las edades límite del cribado y con qué periodicidad se debe de realizar este para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?

Pronóstico

4. ¿Qué aporta el índice tobillo/brazo en la valoración del riesgo coronario?
5. ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL: en prevención primaria, en prevención secundaria y en el paciente con diabetes?
6. ¿Hay que tratar con hipolipemiantes a personas con c-HDL bajo y c-LDL normal?

Diagnóstico

7. ¿En qué condiciones se deben realizar las pruebas analíticas?
8. ¿Qué parámetros definen la hipercolesterolemia familiar?
9. ¿Cuándo sospechamos una hipercolesterolemia familiar?
10. ¿Qué parámetros definen la hipertrigliceridemia?
11. ¿Qué pruebas se debe incluir en el estudio inicial de un paciente para valoración de su riesgo coronario?

Seguimiento

12. ¿Cuál es la actitud en relación a los lípidos en el seguimiento de un paciente en función de su riesgo coronario?
13. ¿Qué pacientes deben derivarse desde atención primaria a especializada?

Tratamiento

14. ¿A partir de que edad no está justificado el tratamiento con hipolipemiantes en adultos?
15. ¿Son efectivos los cambios en el estilo de vida que afectan al perfil lipídico en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria?
16. ¿Qué intervenciones son más eficaces para conseguir modificar el estilo de vida?
17. ¿Cuánto tiempo debemos esperar con modificaciones de estilo de vida antes de iniciar tratamiento hipolipemiante?
18. ¿Cuándo debemos de iniciar el tratamiento hipolipemiante en prevención primaria en el sur de Europa?
19. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en prevención primaria?
20. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento hipolipemiantes en prevención secundaria?
21. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en prevención secundaria?
22. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes?
23. ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia?
24. ¿Cómo tratar una hiperlipidemia mixta?
25. ¿Cuáles son las indicaciones del tratamiento hipolipemiante combinado?
26. ¿Son eficaces los alimentos funcionales, los suplementos vitamínicos y los complementos dietéticos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?
27. ¿Son eficaces las plantas medicinales en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?

Niño

28. ¿Cuándo solicitar el perfil lipídico?
29. ¿Cuáles son los niveles y cifras objetivo?
30. ¿Qué medidas terapéuticas se pueden adoptar?

bibliográfica exhaustiva y la posterior evaluación metodológica de las guías seleccionadas mediante el instrumento AGREE (13).

Se localizaron y evaluaron 10 GPC, de las que se seleccionaron las cuatro que reunían criterios de calidad suficiente y habían sido publicadas o actualizadas con posterioridad a 2003:

- ▶ The Assessment and Management of Cardiovascular Risk. New Zealand Guidelines Group (NZGG) (10).
- ▶ Lipid Management in Adults. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (11).
- ▶ Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (9).
- ▶ El Third report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute National Institute of Health, US Department of Health and Human Services (8).

Para valorar si las revisiones y/o GPC respondían adecuadamente a cada una de las preguntas formuladas y, por tanto, analizar si una pregunta abordada por las guías y/o revisiones podía ser adaptada, se han utilizado los cinco criterios siguientes:

- ▶ Consistencia en la recomendación entre las diferentes guías
- ▶ Necesidad de actualización
- ▶ Grado de recomendación: recomendación basada en pruebas sólidas o en opiniones de expertos
- ▶ Claridad de la recomendación
- ▶ Aplicabilidad de las recomendaciones a nuestro medio

En el caso de considerarse que la pregunta no había sido adecuadamente contestada y era necesario, por ello, una búsqueda bibliográfica y síntesis de evidencias *ad hoc*, se empleó la metodología propuesta por el Nacional Institute of Clinical Excellence (NICE) en su manual de elaboración de guías (14):

- ▶ Búsqueda de la evidencia: Cochrane Library, Medline-PubMed, DARE, Evidence Based Review, EMBASE. El período de búsqueda se ha prolongado hasta Diciembre de 2007 dependiendo de la pregunta.

- Evaluación de la evidencia según las plantillas de lectura crítica de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), por dos evaluadores. Las características y resultados de los principales estudios incluidos se han recogido en forma de tablas de evidencia.

Para la formulación de recomendaciones se ha empleado el formato de “evaluación formal” o juicio razonado. Las recomendaciones se han resuelto y elaborado por consenso del grupo de trabajo.

Se ha empleado la clasificación de la evidencia y la gradación de las recomendaciones según NICE, que utiliza el método de SIGN para estudios de tratamiento y pronóstico del Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford para los estudios de diagnóstico (tablas 5 y 6). Aquellos aspectos que los autores de la guía han considerado necesario resaltar porque constituyen un área con ausencia de evidencia concluyente, o porque se trata de aspectos clínicos de especial relevancia, se han marcado con el signo ✓ y reciben la consideración de opinión alcanzada mediante consenso.

Tabla 5. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN para estudios de intervención

NIVELES DE EVIDENCIA

- 1++ Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
- 1+ Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
- 1- Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
- 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
- 2+ Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
- 2- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3 Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
- 4 Opinión de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- A Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
- B Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+.
- C Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++.
- D Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
- ✓ Consenso del equipo redactor.

Tabla 6. Niveles de evidencia y grados de recomendación para estudios de diagnóstico

Adaptado de *The Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* and the Centre for Reviews and Dissemination *Report Number 4* (2001)

NIVELES DE EVIDENCIA	TIPO DE EVIDENCIA
Ia	Revisión sistemática (con homogeneidad) ^a de estudios de nivel 1 ^b
Ib	Estudios de nivel 1 ^b
II	Estudios de nivel 2 ^c Revisión sistemática de estudios de nivel 2
III	Estudios de nivel 3 ^d Revisión sistemática de estudios de nivel 3
IV	Consenso, informes de comités de personas expertas u opiniones y/o experiencia clínica sin valoración crítica explícita; o en base a la fisiología, difusión de la investigación o "principios básicos".

^a Homogeneidad significa que no hay variaciones, o que estas son pequeñas, en la dirección y grado de los resultados entre los estudios individuales que incluye la revisión sistemática

^b Estudios de nivel 1:

- aquellos que utilizan una comparación ciega de la prueba con un estándar de referencia validado (gold standard) y que se realizan en una muestra de pacientes que refleja a la población a quien se aplicaría la prueba

^c Estudios de nivel 2:

- abordan una población reducida (la muestra de pacientes no refleja a la población a quien se aplicaría la prueba)
- utilizan un estándar de referencia pobre (aquel donde la "prueba" es incluida en la "referencia", o aquel en que las "pruebas" afectan a la "referencia")
- la comparación entre la prueba y la referencia no está cegada
- estudios de casos y controles

^d Estudios de nivel 3: aquellos que presentan **al menos dos o tres** de las características incluidas en el nivel 2

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

A	Estudios con un nivel de evidencia Ia o Ib	C	Estudios con un nivel de evidencia III
B	Estudios con un nivel de evidencia II	D	Estudios con un nivel de evidencia IV

2. Evaluación del riesgo cardiovascular

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en nuestro entorno?
- ▶ ¿Qué parámetros definen la hipercolesterolemia?

2.1. Cálculo del riesgo cardiovascular: una cuestión previa

Evaluar el RCV se ha convertido en el método más aceptado para tomar decisiones de prevención primaria en pacientes sin enfermedad cardiovascular. Después de varios años de utilización en nuestro medio de las tablas originales del estudio Framingham para el cálculo del riesgo coronario (RC), con la aparición de tablas adaptadas a la población española se ha suscitado cierta controversia sobre la utilización de las tablas Framingham originales, o en su lugar, las de los proyectos SCORE o REGICOR (tablas del estudio Framingham adaptadas a la población española) (Anexo 1).

Por ello, una de las preguntas que se planteó responder esta guía se refiere a esta cuestión: **¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en prevención primaria en nuestro entorno?. Y, una vez seleccionada la tabla que mejor estima el riesgo; ¿donde establecer el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?**

El método más adecuado para estimar el RCV de la población de la CAPV ha sido para el grupo de trabajo una cuestión previa a la del resto de preguntas que se plantean en la guía. Entre otros aspectos, este enfoque de medición del RCV da respuesta a una pregunta relacionada relativa a la definición de hipercolesterolemia como estimación de las cifras de colesterol que pueden considerarse anormalmente elevadas. Planteado de otra forma: **¿qué parámetros definen la hipercolesterolemia?**

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que hay una relación continua y lineal entre colesterol total (CT) e incidencia de enfermedad coronaria sin ningún umbral de CT

definido que separe mayor o menor riesgo (15). Además, la reducción relativa de riesgo asociada a una disminución absoluta en el c-LDL es similar a lo largo de la escala logarítmica. No obstante, desde la asunción de que el RCV es un continuum asociado a las cifras de colesterol pero también a otros factores, parece más oportuno y práctico establecer el nivel de riesgo que puede considerarse excesivo, en lugar de definir la hipercolesterolemia de forma aislada a la de otros factores de riesgo. Este es el enfoque de las GPC más relevantes (8-11).

Por este motivo, en esta guía se evita delimitar los parámetros que definen la hipercolesterolemia, por considerarse que la toma de decisiones de intervención ante un paciente dado debe hacerse considerando de forma conjunta la presencia de los diferentes factores de RCV en esa persona. De esta forma, se recomienda evitar valoraciones aisladas del perfil lipídico, salvo en la hipercolesterolemia familiar, en la enfermedad vascular establecida o en situaciones en las que la cifra de CT sea superior a 320 mg/dl o la de c-LDL superior a 240 mg/dl (16).

La discusión debe centrarse, por tanto, en la tabla de estimación de riesgo más adecuada para el contexto epidemiológico de la CAPV, en consonancia con las recomendaciones de las guías seleccionadas, que proponen la utilización de tablas de RCV adecuadas a los patrones epidemiológicos de cada país. En este sentido, hay que señalar que una reciente revisión sistemática (RS) (17) pone de manifiesto que las tablas de Framingham sobreestiman el RCV en poblaciones con RCV bajo, mientras que sucede lo contrario en subgrupos de población con riesgos más altos. Por ello, no deben utilizarse estas tablas en países que como el nuestro presentan tasas de morbilidad mucho más bajas y por tanto menor RCV (5).

Desde la perspectiva de que las tablas de Framingham sobreestiman el RC en nuestro país, el proyecto REGICOR ofrece una alternativa interesante a este problema ya que ha conseguido adaptar y validar las tablas de Framingham a nuestra realidad epidemiológica (18;19). Por el contrario, las tablas del proyecto SCORE no están validadas en población española, pueden llevar a sobreestimar el número de pacientes mayores de 65 años candidatos a ser tratados y, por otra parte sólo estiman probabilidad de muerte cardiovascular (20-22).

La validez de una tabla de RCV para estimar el riesgo de una población determinada tiene una gran trascendencia. La sobreestimación del riesgo puede llevar a que muchos pacientes sean innecesariamente tratados, sobre todo si se tiene en cuenta los NNT necesarios en prevención primaria para prevenir un evento CV, que serán más elevados que los presentados en los estudios originales de prevención primaria.

En cualquier caso, hay que señalar que no existen evidencias que demuestren la efectividad de la utilización de tablas de RCV como estrategia de disminución de la morbi-

mortalidad CV(17). No obstante, desde la perspectiva de toma de decisiones clínicas, las tablas proporcionan una visión de conjunto sobre los principales factores de riesgo presentes en un individuo. Así, ayudan al clínico a estimar el impacto de cada uno de estos factores sobre el riesgo global del paciente, y le orientan a priorizar las intervenciones de prevención.

Por todo ello, se ha optado por utilizar las tablas de riesgo coronario del proyecto REGICOR como herramientas de ayuda para la toma de decisiones.

Como en el caso de otras guías, la consideración de qué es lo que constituye un nivel de riesgo alto, moderado, bajo o muy bajo, es una valoración subjetiva del porcentaje de riesgo que puede considerarse excesivo. En este documento se mantienen la consideración de:

- ▶ Riesgo alto: $\geq 20\%$
- ▶ Riesgo moderado: entre el 10 y el 19%
- ▶ Riesgo bajo: entre el 5 y el 9 %
- ▶ Riesgo muy bajo: menor del 5%

En este punto, es necesario hacer una reflexión sobre el concepto de riesgo como probabilidad de desarrollar una enfermedad CV. Este concepto no debe ser utilizado como una herramienta diagnóstica que separe los pacientes que van a desarrollar enfermedad CV de los que no la van a desarrollar, sino para procurar que los recursos se dirijan a aquellas personas con mayor RC.

Hay que considerar que al identificar pacientes con RC alto (por ejemplo con un 20% de RC), es obligado ser consciente de que aunque algunos de estos pacientes desarrollarán una enfermedad cardiovascular, otros muchos no la desarrollarán (80 de cada 100). Inevitablemente, interviniendo sobre todos los pacientes con RC alto se va a actuar en muchos pacientes que no van a desarrollar la enfermedad, algo equivalente de alguna forma a los falsos positivos de una herramienta diagnóstica.

Por tanto, resulta trascendental la decisión sobre el punto de corte (nivel de RC) a partir del cual debe iniciarse tratamiento farmacológico, asumiendo que se va a dar tratamiento hipolipemiante a muchas personas que no van a obtener beneficio. En esta guía la decisión sobre el punto de corte se ha tomado de acuerdo con los siguientes criterios:

- ▶ que no dejen de beneficiarse del tratamiento las personas con RC alto (20).
- ▶ que el tratamiento con hipolipemiantes supere en beneficios a los riesgos asociados al mismo (23).
- ▶ que sea sostenible para el sistema sanitario (24).

Hay que tener en cuenta que la sensibilidad y la especificidad de las tablas del proyecto REGICOR, utilizando un punto de corte del 10%, son del 37 y el 88%, respectivamente. Si se utiliza un punto de corte del 15%, la sensibilidad es del 16% y la especificidad del 96%. Tomando este último punto de corte, el número de pacientes tratados innecesariamente disminuye pero aumenta el número de personas que van a tener un evento coronario y que no se van a detectar. Por tanto, teniendo en consideración estos criterios, se ha tomado la decisión de fijar en el 10% el nivel de riesgo a partir del cual es necesario realizar intervenciones para reducir los eventos CV en estos pacientes. Debe precisarse que mientras en los individuos con un riesgo coronario del 20% en las tablas del REGICOR hay evidencias suficientes para instaurar tratamiento farmacológico, en las personas con riesgo moderado, entre el 10 y el 19%, es necesario tomar la decisión de forma individualizada. Es decir, hay que tener en cuenta la situación global del paciente para establecer el inicio del tratamiento de los diferentes factores de riesgo, entre ellos el hipolipemiante, como medida de intervención de prevención primaria (20;25).

Por tanto, en los individuos con riesgo moderado habría que considerar otros factores de riesgo:

- ▶ Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardíaca precoz (<55 en varones y <65 en mujeres) (26-29).
- ▶ Obesidad (30).

Por otra parte, no deberían utilizarse tablas de riesgo en los siguientes casos:

- ▶ Cardiopatía isquémica.
- ▶ Enfermedad cerebrovascular.
- ▶ Arteriopatía periférica.
- ▶ Hipercolesterolemia familiar y otras dislipemias genéticas.
- ▶ Valores extremos de colesterol total (>320 mg/dl) y c-LDL (>240 mg/dl).
- ▶ Personas mayores de 74 años.

Una cuestión adicional es la relativa a los objetivos de niveles de colesterol que deben alcanzarse en estos pacientes (riesgo moderado–alto). Aunque algunas guías optan por recomendar objetivos de c-LDL que deben alcanzarse, lo cierto es que no se ha identificado ninguna base para efectuar recomendaciones de este tipo. Por ello, esta guía no recomienda cifras objetivo de c-LDL a alcanzar en prevención primaria.

Resumen de la evidencia

2++	Aplicar recomendaciones sobre tablas elaboradas con poblaciones de otros países puede sobreestimar el riesgo. La utilización de tablas no adaptadas en nuestro medio sobreestima el RC (17).
2++	No hay evidencias sobre la efectividad de la utilización de tablas de RCV en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular (17).
2++	Aunque en nuestro país la prevalencia de factores de RCV es similar o mayor que la de otros países, nuestras tasas de morbimortalidad cardiovascular son menores (5).
2 +	Las tablas del proyecto REGICOR han sido adaptadas a las características de riesgo y de prevalencia de los factores de riesgo de la población del estado español. La validación de estas tablas permite estimar con mayor especificidad el riesgo coronario (18;19).

Recomendación

- B** Se recomienda utilizar tablas adaptadas y validadas a la población del estado español.
- C** En pacientes sin enfermedad cardiovascular, se recomienda utilizar las tablas del proyecto REGICOR en el cálculo del riesgo coronario.
- ✓ No debe calcularse el riesgo coronario según las tablas del proyecto REGICOR en pacientes mayores de 74 años, ni ante la presencia de enfermedad vascular establecida, hipercolesterolemia familiar, dislipemias genéticas o en situaciones en las que la cifra de colesterol total sean >320 mg/dl o c-LDL > 240 mg/dl.
- ✓ En los resultados de los análisis clínicos, se debe de evitar la referencia a unas cifras de colesterol deseables o a rangos de normalidad en las cifras de lípidos, ya que la relevancia de éstas dependerá de las situaciones particulares de los pacientes, como son la presencia de enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, antecedentes familiares de enfermedad o de mortalidad cardiovascular prematura o, en ausencia de éstos, del riesgo coronario de los pacientes.

2.2. Definición de dislipemia

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Qué parámetros definen la hipercolesterolemia?
- ▶ ¿Qué parámetros definen la hipertrigliceridemia?
- ▶ ¿Son los triglicéridos un factor de riesgo cardiovascular?

2.2.1. Hipercolesterolemia

Como se ha señalado, a pesar de la enorme tentación de definir un nivel de colesterol total a partir del cual considerar como hipercolesterolémico a un paciente, el grupo de trabajo ha decidido recomendar que la toma de decisiones de intervención se realice desde la perspectiva de la evaluación del RC, teniendo en cuenta el conjunto de factores de riesgo del paciente. Definir una cifra a partir de la cual se puede considerar a un paciente como hipercolesterolémico, puede resultar atractivo para reflejar el indudable papel de los niveles de colesterol como factor de RCV, pero tiene el inconveniente de desviar la atención sobre lo verdaderamente importante: evaluar el RC en lugar de tomar decisiones a partir de una situación de hipercolesterolemia. Por ello, en esta guía no se hace referencia a unos valores explícitos que definan la hipercolesterolemia ya que la relevancia de las cifras dependerá de las situaciones particulares de los pacientes, como son la presencia de enfermedad cardiovascular, de HF, de antecedentes familiares de enfermedad o de mortalidad cardiovascular prematura o, en ausencia de éstos, de la presencia de otros factores de riesgo y, en definitiva, del RC de un paciente.

2.2.2. Hipertrigliceridemia

Desde hace tiempo se mantiene el debate acerca de la importancia de los triglicéridos (TG) como factor que aumenta el RCV. La causa de esta controversia es la existencia de resultados contradictorios y que los estudios positivos muestran una magnitud del efecto modesta.

En efecto, la asociación entre TG y enfermedad cardiovascular se ha observado en varios metaanálisis (31;32). De hecho, en un metaanálisis reciente de 29 estudios prospectivos, se ha observado un aumento del riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes con TG más elevados [OR 1,72 (IC95%:1,56-1,90)]. No obstante, debido a la existencia de heterogeneidad entre los estudios, hay que tener precaución en la interpretación de este

resultado (31). En este metaanálisis se analizan los datos de dos estudios de casos y controles anidados (33;34), en los que se observa un aumento del riesgo de enfermedad coronaria entre las personas con valores más altos de TG, con una Odds Ratio (OR) de 1,76(IC95%:1,39-2,21) (33) y OR 1,57(IC95%:1,10-2,24) (34). Sin embargo, en uno de estos dos estudios no se dispone de datos ajustados por c-HDL, un factor que atenúa la magnitud de la asociación de los TG con enfermedad coronaria (33). En cualquier caso, los resultados de este estudio indican que el impacto de los TG en el riesgo de enfermedad coronaria sería similar en hombres y en mujeres. En otro metaanálisis de 17 estudios prospectivos, se observó también un aumento en el riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular en los sujetos con TG elevados con un riesgo relativo (RR) de 1,14 (IC95%:1,05-1,28) en hombres y de 1,37 (IC95%:1,13-1,66) en mujeres, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo como el c-HDL. Sin embargo, en este estudio, no se ajusta el análisis en función del nivel de glucosa, otro factor que podría minimizar el efecto de los TG como factor de RCV (32).

Por otra parte, esta asociación entre niveles elevados de TG y aumento del riesgo de enfermedad coronaria no se observó en un análisis secundario de los datos de 3 ECA con más de 15.000 sujetos (35). En este estudio, aunque el análisis univariante mostró una asociación significativa entre los niveles de TG y enfermedad coronaria, el ajuste por otros factores de riesgo coronario atenúa la magnitud de esta asociación que pierde su significación. Estos datos sugieren que la medición de los niveles de TG no proporciona información adicional sobre el riesgo de enfermedad coronaria más allá del obtenido mediante la medición de las subfracciones del colesterol.

Con posterioridad, se han publicado dos estudios de cohortes que han establecido la asociación entre TG postprandiales (a diferencia de los anteriores estudios que se referían a TG basales), y enfermedad coronaria [Hazard Ratio (HR):1,98 (IC95%:1,21-3,25)] con TG> 171 mg/dl (36;37).

Cabe concluir por tanto que, con la información disponible, no se puede establecer con certeza la consideración de los TG como factor de RCV independiente. Se necesitan nuevos estudios que ayuden a establecer la naturaleza de cualquier asociación entre los TG y la enfermedad coronaria. No obstante, aunque la asociación entre TG y enfermedad coronaria no es muy clara, la presencia de niveles altos de TG junto con perfiles lipídicos de riesgo cardiovascular (niveles bajos de c-HDL y niveles elevados del c-LDL), y la presencia de partículas c-LDL pequeñas y densas aumenta el RCV. En esta situación, cabe considerar que la reducción concomitante de los TG podría contribuir a disminuir los eventos cardiovasculares (8;38;39).

Tabla 7. Valores que definen la hipertrigliceridemia

TG Normales	<150 mg/dl
TG Altos borderline	150 – 199 mg/dl
TG Altos	200 mg/dl
TG Muy altos	500 mg/dl

De manera operativa, en este documento se han adoptado los valores del NCEP (ATPIII) para la definición de hipertrigliceridemia (8) .

Resumen de la evidencia	
2+	No se puede establecer que los TG sean un factor de riesgo cardiovascular independiente (31;32;35-37)
Recomendación	
✓	Se necesitan nuevas investigaciones que ayuden a establecer la naturaleza de la asociación entre los triglicéridos y la enfermedad coronaria

2.3. Cribado de dislipemia

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Es efectivo el cribado del riesgo coronario en población general para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?
- ▶ ¿Cual debe ser la periodicidad idónea de cribado y las edades límite para el mismo?

Las guías seleccionadas recomiendan el cribado de colesterol apoyándose, para ello en evidencias indirectas (8-11). Se basan, en primer lugar, en la reducción de la morbimortalidad observada en los estudios de prevención secundaria realizados en pacientes con enfermedad cardiovascular. Además, dada la relación lineal observada entre colesterol y RCV y la posibilidad de predecir el RCV, se asume que se puede extrapolar a la población general los beneficios observados en los ensayos de prevención secundaria. Bajo esta premisa, el cribado de la población para detectar a los pacientes con cifras elevadas de colesterol con riesgo coronario moderado-alto y posteriormente tratarlos, disminuiría la morbimortalidad. En esta misma línea se posiciona la US Task Force sobre cuidados preventivos (40).

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que hay una relación continua y lineal entre colesterol total (CT) e incidencia de enfermedad coronaria, sin ningún umbral de CT definido que separe mayor o menor riesgo (15).

Sin embargo, en ausencia de estudios que valoren la efectividad del cribado para disminuir la morbimortalidad cardiovascular, las recomendaciones sobre la efectividad del cribado deberían apoyarse fundamentalmente en los resultados de los ensayos de prevención primaria en los diferentes subgrupos de riesgo en poblaciones general. En este sentido, cabe señalar que estos ensayos se han realizado sobre poblaciones mayores de 40 años y en general, con pacientes con riesgo moderado a alto. Hay que tener en cuenta, además, que en estos ensayos de prevención primaria, el número de pacientes a tratar para reducir un evento cardiovascular supera en general la cifra de 50 personas. Por otra parte, hay que señalar que en el caso de mujeres sin enfermedad coronaria, no hay evidencias de que los hipolipemiantes modifiquen la mortalidad ni la morbilidad coronaria. A estas consideraciones cabe añadir que el periodo medio de seguimiento de estos estudios fue de 4,3 años, con un rango de 3,2 a 5,2 años, y que la edad media de los participantes en los ensayos varió entre 55,1 y 75,4 años (41).

Además de las anteriores evidencias que se derivan de los resultados de los estudios de prevención primaria, en la decisión de recomendar el cribado en una población determinada hay que considerar también el riesgo basal de enfermedad coronaria, ya que riesgos bajos se acompañarán de beneficios menores a los esperados (42).

En relación con la edad más recomendable para el inicio del cribado, la decisión debe estar igualmente relacionada con la efectividad de las intervenciones derivadas de la estimación de un RCV elevado. Sin embargo, como ya se ha señalado, en mujeres susceptibles de prevención primaria incluso no hay evidencias que demuestren un efecto beneficioso con la intervención hipolipemiante. A pesar de ello, sorprendentemente, todas las GPC analizadas recomiendan el cribado.

Además, frente a los beneficios potenciales del cribado lipídico hay que situar los efectos adversos de la terapia hipolipemiante, así como el perjuicio de etiquetar a una persona como “de riesgo” y por tanto, candidata a tratamiento farmacológico, debiendo seguir por ello una serie de controles médicos durante muchos años cuando, probablemente nunca desarrollará la enfermedad. A estos costes del cribado e intervención subsiguiente, hay que añadir el coste-oportunidad que supone el desarrollo de esta intervención en detrimento de otro tipo de intervenciones potencialmente beneficiosas sobre éste u otro problema de salud.

Por todo ello, en esta GPC se ha optado por mantener una estrategia conservadora y alineada con las evidencias disponibles recomendándose el inicio del cribado a los 40 años en varones y a los 45 años en mujeres. De acuerdo con las actividades de cribado

en el área cardiovascular para la población general consensuadas para nuestra comunidad autónoma, a partir de esta edad, se recomienda el cálculo del riesgo coronario cada 4 años (incluye PA, glucemia, colesterol total y HDL).

A pesar de que no hay evidencias para recomendar el cribado lipídico en las mujeres, se ha optado por recomendar la realización del cálculo de RC para identificar a las mujeres con riesgo más elevado en las que es necesario intervenir frente a uno o más de los factores de riesgo presentes.

Esta recomendación de corte poblacional se separa de aquellas situaciones en las que debe realizarse un perfil lipídico, con independencia de la edad y el género con el objetivo de intentar cuantificar su riesgo cardiovascular:

- ▶ La obesidad es un factor de RCV independientemente de la HTA y de las alteraciones lipídicas asociadas [RR 1,49 (IC95%: 1,32-1,67)] (30).
- ▶ Los antecedentes familiares de primer grado de enfermedad coronaria prematura (<55 años en hombres y <65 años en mujeres) incrementan el RC [OR 5,0 (IC95%: 2,8-8,7)] (26-29).
- ▶ Los familiares de primer y segundo grado de individuos con HF presentan cardiopatía isquémica prematura en el 50,3% de los varones y 49,5% de las mujeres(43).
- ▶ La hiperlipidemia familiar de carácter hereditario implica un riesgo aumentado de enfermedad coronaria prematura y de mortalidad cardiovascular [RR 1,7 (IC95%:1,1-2,7)] (44;45).
- ▶ Los diabéticos tienen un mayor RCV que las personas sin diabetes (46). En este sentido, cabe destacar que varios estudios comparan el RCV de los diabéticos con el de quienes han tenido un infarto de miocardio (IAM) y no muestran resultados consistentes entre ellos. No obstante, entre las personas diabéticas, las mujeres y aquellos que llevan más de 15 años de evolución presentan un RCV mayor (47-54).
- ▶ La GPC sobre HTA de la CAPV recomienda controles anuales del perfil lipídico en los pacientes diagnosticados de HTA (55).

Resumen de la evidencia	
2+	Estudios observacionales han puesto de manifiesto una asociación lineal entre valores de colesterol total y RCV (15).
1 ++	En población entre 40 y 70 años con RCV moderado o alto el tratamiento hipolipemiante disminuye los eventos coronarios (56-60).
1 +	La terapia hipolipemiante no ha demostrado disminuir los eventos cardiovasculares en mujeres sin enfermedad cardiovascular (41).
2+ 3(*)	Los antecedentes familiares de muerte coronaria prematura, la obesidad, la diabetes, la HTA, los antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar(*), hiperlipidemia familiar combinada(*) son factores de RCV independientes (26; 27;30;43-45;47-54).
Recomendación	
✓	En población general se aconseja el cribado con perfil lipídico a los 40 años en hombres y 45 en mujeres al objeto de calcular el riesgo coronario de estas personas.
✓	A partir de los 40 años, en personas con riesgo bajo en la evaluación inicial mediante la función de REGICOR, debe repetirse el cálculo del riesgo coronario cada 4 años.
D	En personas mayores de 75 años no hay evidencias que apoyen el cálculo del riesgo coronario.
✓	Se debe valorar de forma individualizada la realización de un perfil lipídico en pacientes con antecedentes de historia familiar de enfermedad vascular prematura o de dislipemia familiar u obesidad.
D	En los pacientes con hipertensión o diabetes el perfil lipídico debe formar parte de la valoración inicial del individuo y debe repetirse anualmente.

2.4. Evaluación inicial

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Qué pruebas se debe incluir en el estudio inicial de un paciente para valoración de su riesgo coronario?
- ▶ ¿En qué condiciones deben de realizarse las pruebas analíticas?
- ▶ ¿Está indicada la realización de la prueba índice tobillo/brazo para descartar arterioesclerosis subclínica en pacientes con riesgo coronario moderado?
- ▶ ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL?
- ▶ ¿Cuándo sospechamos una hipercolesterolemia familiar?

2.4.1 Evaluación inicial del riesgo coronario

Además de los datos necesarios para el cálculo del RC según la ecuación del proyecto REGICOR: edad, cifras de tensión arterial diastólica y sistólica, glucemia basal, CT, c-HDL y hábito tabáquico, es imprescindible realizar una anamnesis detallada sobre los antecedentes personales y familiares del paciente para descartar situaciones que confieren al paciente un RC mayor que el de la población general.

Anamnesis:

- ▶ Antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular.
- ▶ Se debe interrogar sobre la aparición de eventos cardiovasculares en parientes de primer grado < 55 años en hombres y < 65 años en mujeres.
- ▶ Antecedentes familiares de alteraciones lipídicas en parientes de primer grado, con el fin de descartar hiperlipidemias congénitas aterogénicas (HF, hiperlipemia familiar combinada y disbetalipoproteinemia).

Exploración física:

- ▶ Peso y talla. Índice de masa corporal (IMC).
- ▶ Valorar la realización de una prueba índice tobillo/brazo (ITB) en las personas con riesgo intermedio.

Por otro lado las GPC y RS consultadas no recogen la necesidad de realización de otras pruebas, como el ECG, que van a depender más de la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular o de la existencia de patología asociada (8-11;61-66).

2.4.2. Condiciones para la realización de pruebas de laboratorio

Para la determinación del CT y del c-HDL no es necesario extraer la muestra en ayunas, aunque la medida del c-HDL en esta situación infraestima el valor del c-HDL en un 5-10% (9). Sin embargo, una toma de decisiones de intervención, derivada de un RC moderado-alto, requiere la obtención de un valor de c-LDL por lo que es necesario realizar un perfil lipídico completo (CT, c-HDL y TG), y para ello, la analítica en ayunas es necesaria. El periodo de tiempo de ayuno necesario para obtener determinaciones fiables es de 12 horas, lo que plantea problemas de índole práctica. En cualquier caso, el periodo de ayuno no debe ser inferior a 9 horas, e incluso en estos individuos es posible que se infraestime en un 2 al 4% los valores del c-LDL (9;67).

Por otro lado, considerando la variabilidad fisiológica y analítica de las mediciones de c-LDL, c-HDL y TG, no es suficiente con una sola determinación para la toma de decisiones de diagnóstico, y menos aún, para el inicio de tratamiento y seguimiento. Entre las diferentes mediciones debe transcurrir por lo menos una semana (67).

Para minimizar variaciones en las cifras de c-HDL, se recomienda a los pacientes mantener su dieta habitual y no perder peso en las dos semanas anteriores. Además, las determinaciones no deberían realizarse antes de las 12 semanas tras un IAM, y antes de las 8 semanas tras cirugía, infección bacteriana o viral, o parto, ya que estos procesos descienden las cifras de c-HDL y aumentan los valores de los TG (67).

A ser posible, la extracción de sangre se debería realizar con el paciente sentado al menos durante los 5 minutos previos a la extracción. Se debe evitar la venooclusión prolongada y en el caso de que no se consiga la extracción, el torniquete debe de soltarse al minuto de la aplicación e intentarse la extracción en el otro brazo o, como alternativa, esperar unos minutos para intentar nuevamente la punción (67).

En la interpretación de los resultados analíticos es necesario valorar la variabilidad en las cifras de c-LDL que debería ser menor del 25%, y de las cifras de TG que debería ser también inferior al 50%. Si existe una variabilidad mayor se debe realizar una 3ª determinación y tomar como cifra basal la media de las tres determinaciones (67).

Resumen de la evidencia

- | | |
|---|---|
| 3 | Los valores de c-LDL, c-HDL y TG varían en un mismo individuo, tanto por fluctuaciones biológicas como por variaciones en la técnica de medición (67). |
| 3 | El periodo de tiempo de ayuno necesario para obtener determinaciones fiables es de 12 horas. Periodos de ayuno de 9 horas es posible que infraestimen de un 2 a un 4% los valores del c-LDL (67). |
| 3 | El IAM, embarazo, procesos infecciosos virales o bacterianos y traumatismos que requieren cirugía, descienden las cifras de c-HDL y aumentan las de los TG (67). |

Recomendación

- | | |
|----------|--|
| C | Para estimar el riesgo coronario es suficiente con la determinación de colesterol total y c-HDL como variables lipídicas. |
| D | Para la toma de decisiones de inicio de intervención hipolipemiente es necesario realizar un perfil lipídico completo obtenido en condiciones de ayuno de 12 horas. |
| D | Se recomienda un mínimo de dos determinaciones del perfil lipídico antes de tomar decisiones de intervención hipolipemiente. |
| D | Se aconseja no realizar determinaciones lipídicas hasta 12 semanas después de un infarto agudo de miocardio, y hasta pasadas 8 semanas de un traumatismo, cirugía, infección bacteriana o viral, o parto. |
| D | La extracción de sangre se debe realizar con el paciente sentado, al menos durante los 5 minutos previos a la extracción. Se debe evitar la venooclusión prolongada. Si esta no se consigue, habría que soltar el torniquete al minuto de la aplicación e intentar la extracción en el otro brazo, o bien, esperar unos minutos para intentar nuevamente la punción. |

2.4.3. Prueba de índice tobillo/brazo

Debido a que las guías seleccionadas no abordan esta cuestión, se ha procedido a una búsqueda documental diseñada específicamente para responder a esta pregunta. En esta búsqueda se han localizado 2 metaanálisis de estudios de cohortes en los que se analiza la relación entre el valor índice tobillo/brazo y el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, enfermedad coronaria y accidente cardiovascular agudo (ACVA) (68;69).

En el análisis de los estudios de cohortes de base poblacional puede apreciarse que la sensibilidad para predecir enfermedad coronaria o ACVA es muy baja, del 16% y del 31,2% (IC95%: 27,8-34,6) para predecir mortalidad. Por el contrario, la especificidad de esta prueba es cercana al 90%. Hay que señalar que en el subgrupo de pacientes de riesgo cardiovascular elevado la sensibilidad es del orden del 85% (IC95%: 82,1 a 87,5) para mortalidad cardiovascular, y la especificidad del 38%. Lamentablemente, el estudio no aporta datos acerca de la validez de la prueba ITB en individuos con riesgo intermedio en los que una prueba patológica podría orientar hacia cambios terapéuticos (68).

Otro metaanálisis, que incluye 11 estudios de cohortes (44.590 personas), permite observar un aumento del riesgo de mortalidad total [RR 1,60 (IC95%: 1,32-1,95)], de mortalidad cardiovascular [RR 1,96 (IC95%: 1,46-2,64)], de enfermedad coronaria [RR 1,45 (CI95%: 1,08-1,93)], y de ACVA [RR 1,35 (CI95%: 1,10-1,65)], en personas con ITB menor de 0,9. El ITB se comporta como un marcador independiente para predecir futuros eventos coronarios en individuos en prevención primaria y puede ayudar a identificar personas en la población general con un riesgo aumentado de sufrir eventos cardiovasculares (69).

En otros estudios de cohortes, publicados posteriormente a estos metaanálisis, se ha observado un aumento del riesgo de eventos coronarios y de mortalidad en pacientes con $ITB < 0,9$ (70-72).

Por su parte, la American Heart Association (AHA) en su V conferencia de prevención, describe el ITB como un factor de riesgo independiente para la mortalidad cardiovascular y recomienda utilizarlo para detectar enfermedad subclínica en la prevención de la mortalidad cardiovascular. La AHA estima que la determinación del ITB puede ser útil en la evaluación del RCV en poblaciones seleccionadas, especialmente en personas > 50 años o en aquellas personas con RCV intermedio o alto (68).

Finalmente, cabe añadir que los resultados de algunos estudios transversales como el VITAMIN (73) y MERITO (74), realizados en población española, apuntan a que entre las poblaciones de alto RCV existe enfermedad arterial periférica oculta o asintomática.

Resumen de la evidencia	
2++	Los valores de ITB < 0,9 se relacionan con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, mortalidad cardiovascular y mortalidad total (68;69).
II (ED)	<p>En población general la prueba del ITB tiene baja sensibilidad y alta especificidad. Sin embargo, en población de alto RCV, la sensibilidad aumenta (85%) y la especificidad disminuye (38%) (68).</p> <p>No hay pruebas de la validez diagnóstica del ITB en población de RCV intermedio.</p>
Recomendación	
C	En personas con riesgo coronario entre el 10 y 19% en la función de REGICOR, se debe valorar la realización del índice tobillo/brazo cuando se plantea el tratamiento farmacológico.

2.4.4.-Cifras objetivo de c-LDL

En la actualidad no hay evidencias que permitan determinar una cifra objetivo a alcanzar ni en prevención primaria ni en secundaria

1. Las recomendaciones del ATPIII (8) sobre la cifra objetivo de c-LDL < 100 mg/dl provienen de estudios epidemiológicos que relacionan descenso de morbimortalidad coronaria con descensos de las cifras de colesterol. Se basan también en el análisis post-hoc de ECA no diseñados para este fin (75-77). Sin embargo, estas recomendaciones no entran a considerar que en otros ECA no se confirma esta asociación (78;79). Por otro lado, para apoyar la recomendación de conseguir cifras objetivo < 70 mg/dl, en la actualización del 2004 (80) el ATP III se apoya en conglomerados ecológicos en los que en ocasiones es difícil controlar los factores de confusión (81), y en los mencionados análisis post-hoc de los estudios Heart Protection Study (HPS) (76) y Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (PROVE IT-TIMI 22)(77).
2. Varias RS estudian la asociación entre el descenso de las cifras de c-LDL y el beneficio clínico de las estatinas. En ellas se observa que por cada mmol/L (39 mg/dL) que desciende el c-LDL se produce una reducción relativa del riesgo (RRR) del 25% en los eventos coronarios (IAM mortal y no mortal) (82;83). Estas revisiones incluyen ECA realizados con dosis bajas y moderadas de estatinas. A mayor reducción de c-LDL mayor

reducción de eventos coronarios, de forma que un descenso de 69 mg/dL de c-LDL, se acompaña de reducciones del 51% de eventos coronarios a los 2 ó 3 años de tratamiento. La magnitud de la reducción es menor en los dos primeros años de tratamiento (82;84).

Aunque la RRR permanezca constante independientemente de las cifras de c-LDL, el beneficio en términos absolutos es mayor en personas con cifras altas de c-LDL o en aquellas en las que su riesgo basal es alto (81).

3. No hay ECA que compare la pauta de administración de dosis fijas de estatinas frente a pautas que utilizan dosis progresivas hasta alcanzar unas cifras objetivo de c-LDL. La evidencia existente procede de ECA en los que se han utilizado dosis altas de estatinas (80 mg de atorvastatina) en pacientes muy seleccionados que presentaban cifras medias de c-LDL bajas [98 mg/dl (85) y de 121 mg/dl (86)] antes de la aleatorización para su entrada en los estudios. Debe añadirse que, en estos ensayos, un porcentaje alto de individuos presentan efectos adversos o abandonan el tratamiento.
4. En los pacientes de alto RCV incluidos en estos estudios (77;85-87), menos de la mitad de los que reciben dosis altas de estatinas consiguen llegar a cifras objetivo de c-LDL de 70 mg/dl. Para conseguir estos niveles en la práctica clínica habría que asociar en muchas ocasiones otros fármacos, como ezetimiba, cuya seguridad a largo plazo no está bien establecida (88).

En definitiva, si bien se ha demostrado que el descenso de las cifras de c-LDL está asociado a una disminución del riesgo de eventos coronarios independientemente de la cifra basal de c-LDL, y fundamentalmente en prevención secundaria, no hay evidencias que permitan determinar una cifra objetivo a alcanzar en los pacientes con cardiopatía isquémica.

Resumen de la evidencia

1++	<p>El descenso de las cifras de c-LDL está asociado a una disminución del riesgo de eventos coronarios (82;83).</p> <p>No hay ECA que comparen dosis fijas de estatinas con dosis crecientes para alcanzar unas cifras objetivo.</p> <p>No hay evidencias que permitan determinar una cifra objetivo a alcanzar ni en prevención primaria ni secundaria.</p>
-----	--

Recomendación



Con las evidencias disponibles, no se pueden establecer cifras objetivo de c-LDL a alcanzar en prevención primaria.

2.4.5. Sospecha de hipercolesterolemia familiar

La HF es un trastorno hereditario autosómico dominante con una penetrancia del 100%, causada por mutaciones del receptor del c-LDL. Cursa con alteración del metabolismo de las lipoproteínas, caracterizado por una concentración plasmática de c-LDL muy alta, historia familiar de hipercolesterolemia, xantomas tendinosos, y un aumento del riesgo de enfermedad coronaria prematura.

En un estudio realizado sobre 819 individuos con HF en España, la concentración media de CT fue de 407(SD:83) mg/dl, las cifras de c-LDL eran de 312 (SD:79 mg/dl) y las de c-HDL 53 (SD:15 mg/dl). El 22,5% de los sujetos estudiados presentaba xantomas tendinosos y el 45,5% arco corneal. Además, 190 personas (23,2%) tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular, siendo ésta prematura en 178 casos. La frecuencia de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer y segundo grado fue del 50,3% en varones y 49,5% en mujeres. En definitiva, las características clínicas de la HF son similares a las descritas en otros países, siendo la frecuencia de enfermedad cardiovascular muy elevada en relación a la observada en población general tanto en varones como en mujeres (43).

¿Cómo diagnosticar la hipercolesterolemia familiar?

Es importante identificar a estos pacientes de forma precoz para establecer las medidas terapéuticas oportunas. Para el diagnóstico de la HF se han empleado diversas pruebas diagnósticas, que presentan diferente validez en función de la presencia o no de antecedentes familiares de HFh.

1. Diagnóstico bioquímico

En la HF los niveles de c-LDL son aproximadamente el doble que los de la población general variando entre 190 y 400 mg/dl, mientras que los TG se encuentran generalmente en niveles normales (89). Hay que considerar que las cifras de colesterol de forma aislada no son suficientes para confirmar el diagnóstico de HF, debido a que el rango en el que varían estas cifras se solapa con el de hipercolesterolemia poligénica no hereditaria, con un 8% y 18% de falsos positivos y falsos negativos respectivamente (90).

El estudio US MedPed propone unas cifras de CT y c-LDL para establecer el diagnóstico de sospecha de HF en función de la edad y los antecedentes familiares de HF (Tabla 8) (91).

Estos criterios US MedPed Program, en el caso de parientes de primer grado de pacientes con HF, tienen una sensibilidad del 87% y una especificidad del 98% respectivamente. Sin embargo, su validez como diagnóstico en población general es escasa debido a su baja sensibilidad (91;92).

Tabla 8. Cifras de colesterol total (c-LDL) para establecer el diagnóstico de probable HFh

Edad	Primer grado	Segundo grado	Tercer grado	Población general
> 18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)
20-29	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)
30-39	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)
≥ 40 a	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)

2. Diagnóstico clínico

En cualquier caso, las cifras de CT y c-LDL no son suficientes para el diagnóstico de estos pacientes. Por ello, se han desarrollado diferentes reglas de predicción que tienen en cuenta además otras características clínicas (92). Son las siguientes:

- ▶ **Simon Broume Register Group (SBR):** valora los niveles de colesterol, las características clínicas, el diagnóstico molecular y la historia familiar. Un diagnóstico definitivo se hace si el paciente tiene niveles altos de CT y xantomas o si el paciente tiene una mutación en el gen del r-LDL o en el gen de la apolipoproteína B-10.
- ▶ **Dutch Lipid Clinic Network (DLC) o Duch MedPed:** similar a la anterior. Se asignan puntos en función de la historia familiar de hiperlipidemia o de enfermedad cardíaca, según características clínicas, y finalmente en función de los niveles de c-LDL. Una puntuación mayor o igual a 8 se considera definitiva (Anexo 6).

Respecto a la sensibilidad y especificidad de cada una de estas reglas diagnósticas de HF, la evidencia es escasa. En un estudio (93) realizado en población danesa con sospecha de HF se testó la validez de estas pruebas diagnósticas (SBR, US MedPed y DLC) para el diagnóstico de la HF, comparándolo con el análisis genético molecular de rutina que se tomó como prueba de referencia. Los individuos incluidos en el estudio debían cumplir 2 de las 3 características siguientes:

- ▶ Colesterol total > 310 mmol/L, c-LDL > 232 mmol/L y TG < 220 mmol/l.
- ▶ Xantomas tendinosos.
- ▶ Historia de enfermedad coronaria antes de los 60 años en el paciente y/o familiares de primer grado.

Como puede apreciarse en la tabla 9, el diagnóstico molecular reveló escasa diferencia en sensibilidad y especificidad entre el SBR y el Duch MedPed.

Tabla 9. Sensibilidad y especificidad de las diferentes reglas de criterios clínicos para el diagnóstico de HF

Criterio clínico		Sensibilidad %	Especificidad%
Simon Broome Register	HF definitiva	34,1 (IC95%:26,1-42-7)	89,4 (IC95%:85,1-92,8)
US MEDPED	CT	63,4 (IC95%:54,5-71,6)	73,4 (IC95%:67,8-78,6)
Dutch Lipid Clinic o Duch MedPed	Definitivo	41,5 (IC95%:33,1-50,3)	87,9 (IC95%:83,4-91,5)

Finalmente, y aunque ninguna de estas reglas está validada en nuestro medio, el International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia propone la utilización de los criterios clínicos propuestos por el Dutch MedPed (anexo 6) (89).

3. Diagnóstico genético

La HF puede estar causada por diferentes tipos de mutaciones que varían geográficamente. La alteración más frecuente es la hipercolesterolemia familiar producida por mutaciones en el gen r-LDL. Cabe señalar, además, que si bien un diagnóstico genético positivo es concluyente, con frecuencia no es posible identificar la mutación del gen r-LDL (89).

¿En qué personas se debe sospechar hipercolesterolemia familiar?

- Se debería realizar un cribado de hipercolesterolemia familiar a todos los familiares de primer grado de individuos con enfermedad diagnosticada. Para ello, deben hacerse una determinación de c-LDL. El diagnóstico clínico de probable HF se realizará si cumple cualquiera de los siguientes criterios (89):
 - ▶ Xantomas tendinosos.
 - ▶ Arco corneal antes de los 45 años de edad con c-LDL \geq 190 mg/dl.
 - ▶ c-LDL \geq 250 mg/dl en individuos mayores de 18 años, o \geq 190 mg/dl si es < 18 años.
 - ▶ c-LDL entre 190 y 249 mg/dl en al menos 2 ocasiones.
- En individuos con enfermedad cardiovascular temprana y cifras de CT elevadas (43).
- En individuos > 40 años en los que las cifras de CT sean superiores a 360 mg/dl o con cifras de c-LDL > 260 mg/dl y en individuos entre 30-39 años con cifras de CT > 340 o LDL > 240 mg/dl (89;91).

Resumen de la evidencia

- | | |
|---|---|
| 4 | El estudio US MEDPED propone unas cifras de CT y c-LDL para establecer el diagnóstico de sospecha de HF en función de la edad y los antecedentes familiares de HF. Estas cifras de CT y c-LDL presentan una especificidad del 98% para el diagnóstico de HF (91). |
|---|---|

Recomendación

- | | |
|---|--|
| ✓ | <p>Se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar:</p> <ol style="list-style-type: none">1. En pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia familiar en familiares de primer grado2. En individuos sin antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular temprana y cifras de colesterol elevadas3. Individuos \geq 40 años en los que las cifras de colesterol total son superiores a 360 mg/dl o cifras de c-LDL $>$ 260 mg/dl y en individuos entre 30-39 años con cifras de CT $>$ 340 o LDL $>$ 240 mg/d. |
| ✓ | Se recomienda realizar una determinación de colesterol total en todos los familiares de primer grado de pacientes con hipercolesterolemia familiar a partir de los 10 años. |
| ✓ | A los individuos con sospecha de hipercolesterolemia familiar se les debe realizar el test MedPed y consultar con la atención especializada. |

3. Medidas no farmacológicas

3.1. Estilos de vida

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Son efectivos los cambios en el estilo de vida que afectan al perfil lipídico en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria?
- ▶ ¿Qué intervenciones son más eficaces para conseguir modificar el estilo de vida?
- ▶ ¿Cuánto tiempo debemos esperar con modificaciones de estilo de vida antes de iniciar tratamiento hipolipemiante?

3.1.1. Dieta

Hay que partir de la base de que los cambios en la dieta pueden tener efectos beneficiosos sobre una amplia gama de factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, la sustitución de las grasas saturadas por carbohidratos, por grasas poliinsaturadas o por grasas monoinsaturadas en la dieta, afecta al perfil lipídico y también al estado oxidativo. Por este motivo, la búsqueda de evidencias sobre los diferentes tipos de dieta plantea problemas operacionales importantes.

No obstante, a pesar de estas dificultades, las guías seleccionadas son consistentes al recomendar dietas bajas en grasas saturadas y un aumento del consumo de fibra. Hay que señalar, sin embargo, que debido a la procedencia anglosajona de estas guías, ninguna hace mención de manera explícita a la dieta mediterránea (8-11).

Dieta mediterránea

El debate sobre los beneficios de la dieta mediterránea tiene su origen en el estudio de los 7 países (94). Esta dieta hace referencia a los patrones dietéticos propios de los países mediterráneos a finales de década de los 50 y principios de los 60 (Anexo 7). Es

importante destacar que la dieta mediterránea debería ser considerada más como un estilo de vida, en la que se incluyen otros hábitos de vida saludables como la actividad física, que como un simple patrón dietético.

Aunque con variaciones entre las diferentes regiones, las características básicas de este tipo de dieta son las siguientes:

- ▶ Alto consumo de cereales, legumbres, fruta, verduras y frutos secos.
- ▶ Aceite de oliva como fuente principal de grasa.
- ▶ Consumo moderado de pollo, pescado, leche y productos lácteos (en forma de queso y yogures).
- ▶ Bajo consumo de carne.
- ▶ Consumo moderado de vino.
- ▶ Alto grado de actividad física.

Algunos autores sugieren que este patrón dietético mediterráneo podría estar asociado a una disminución del RCV y de cáncer porque contiene sustancias como el selenio o el glutathione, así como una ratio omega-6/omega-3 favorable, además de grandes cantidades de fibra, de antioxidantes (resveratrol del vino y los polifenoles del aceite de oliva), y de vitaminas E y C (95).

De hecho, los países mediterráneos presentan tasas de supervivencia más altas que países del norte de Europa al mismo tiempo que tasas de cardiopatía isquémica más bajas (5;94), a pesar de que presenten una elevada prevalencia de factores de RCV, lo que ha llevado a la hipótesis de que determinados estilos de vida, como la dieta y el ejercicio físico podrían estar asociados con este escenario epidemiológico.

En esta línea se sitúan todos los estudios observacionales incluidos en una RS que evalúa el efecto cardioprotector de la dieta mediterránea en prevención primaria, observándose una disminución del riesgo de eventos coronarios con RR que varía entre 0,55 y 0,92 (96). Otra revisión, que incluye estudios experimentales, muestra efectos favorables en el perfil lipídico, en la resistencia a la insulina, en la capacidad antioxidante, así como en la mortalidad cardiovascular y en la incidencia de cáncer en personas obesas y en individuos que han tenido una cardiopatía isquémica (97).

Se ha identificado un ECA que evalúa la eficacia de la dieta mediterránea en prevención secundaria: el Lyon Diet Heart Study (98). Este estudio incluye individuos que presentaron un IAM comparándose la dieta mediterránea con los consejos médicos habituales que se da a estos pacientes. En el seguimiento de 46,7 meses se observó una disminución de

mortalidad coronaria e IAM no mortal [RR 0,28 (IC95%:0,15-0,53)]. Sin embargo, este estudio presenta limitaciones metodológicas, entre las que cabe destacar que en el grupo de intervención se administra una margarina rica en ácido linoléico que dificulta la generalización de sus resultados. Otro estudio, realizado también con dieta mediterránea, el Indo-Mediterranean Diet Heart Study (99), presenta importantes limitaciones metodológicas.

Por tanto, son necesarios más estudios experimentales que evalúen el papel de la dieta mediterránea en prevención primaria. En este sentido, cabe apuntar que actualmente se está desarrollando un ensayo, el estudio PREDIMED en individuos con alto RCV, algunos de cuyos resultados intermedios ya se han publicado. Este estudio compara el efecto de dos dietas mediterráneas, una de ellas con suplemento de aceite de oliva virgen (1litro/semana), y otra con nueces (30 g/d), con el efecto de una dieta baja en grasas. Cuando se compara con la dieta baja en grasas, se observa un efecto favorable de la dieta mediterránea (aceite o nueces) en el perfil lipídico, aumentando el c-HDL, y disminuyendo el cociente CT/c-HDL y los TG. La dieta mediterránea mejora también el perfil glucémico y las cifras de tensión arterial. Sin embargo, no se aprecian diferencias en el IMC en los sujetos que consumen uno u otro tipo de dieta (100;101).

Consumo de grasas

Dieta baja o modificada en grasas

La intervención dietética que se recomienda con más frecuencia para modificar el perfil lipídico y, subsiguientemente, para la protección de las enfermedades cardiovasculares en la práctica médica diaria, es la dieta baja o modificada en grasas. En las dietas bajas en grasas, el consumo total de grasas debe ser menor del 30% de las calorías de la dieta, con un aporte de grasas saturadas inferior al 10% y con una ingesta limitada de alimentos ricos en colesterol (menos de 300 mg/día en prevención primaria y menos de 200 mg/día en prevención secundaria).

En relación con la efectividad de este tipo de dietas, se ha identificado una RS que incluye 27 ECA comparando dietas bajas o modificadas en grasas y/o colesterol con la dieta habitual, control o placebo. En esta revisión, en los estudios con un seguimiento mayor de 2 años, se apreció una reducción de los eventos cardiovasculares [RR 0,76 (IC95%:0,56-0,90)]. No se observaron diferencias en mortalidad. Estas diferencias en la proporción de eventos fueron similares en los pacientes de alto y bajo RCV, y fueron independientes del método utilizado para la modificación de la dieta (asesoramiento dietético o dieta recetada) (102).

Otra RS reciente, que comparó dieta baja en grasas con dietas bajas en carbohidratos, mostró que estas últimas producían cambios favorables en los niveles de TG y c-HDL.

Las dietas bajas en grasas producían mayores descensos del CT y de las c-LDL (103).

Aunque estas revisiones sugieren que la reducción y/o modificación de las grasas de la dieta pueden ser protectoras para los eventos cardiovasculares, sus resultados no son concluyentes. Además, puede ser difícil seguir este tipo de dieta (103). Por el contrario, la dieta mediterránea más rica en grasas, culturalmente propia y que también ha demostrado que puede ser efectiva, podría ser más fácil de seguir en personas sanas y/o en aquellas que han tenido un episodio de cardiopatía isquémica.

Ácidos grasos mono/poliinsaturados

Aceite de oliva. Una de las características más importantes de la dieta mediterránea es la utilización del aceite de oliva como fuente principal de grasa. El aceite de oliva virgen es rico en ácidos grasos insaturados y antioxidantes como los polifenoles (104). Hay que tener en cuenta que mientras el aceite de oliva virgen mantiene todas sus propiedades originales, éstas pueden perderse en el proceso de refinado.

En relación a su efecto, cabe citar un estudio de casos y controles realizado en Navarra que apoya el efecto beneficioso del aceite de oliva al mostrar que la ingesta (el quintil más alto vs. el más bajo) de este aceite (54 g/d de media), se asocia a una reducción en el riesgo de IAM [OR 0,18 (IC95%:0,06-0,63)] (105).

Nueces. Las nueces son ricas en ácidos grasos mono y poliinsaturados, teniendo efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. En esta línea, una RS demuestra que la ingesta de 4 nueces por día (40-84 gr/d), en comparación con una dieta control, disminuye el CT entre un 2 y 16% y las cifras de c-LDL entre un 2% y 19% (106). La ingesta de nueces, en estos estudios forma parte de una dieta cardiosaludable con un contenido bajo en grasas.

Consumo de fruta y verdura

Aunque los efectos beneficiosos de la ingesta de fruta y verdura se han asumido ampliamente en la cultura occidental, no hay ECA que evalúen su eficacia en la disminución de morbimortalidad cardiovascular. No obstante, varias RS de estudios observacionales señalan que el aumento de ingesta de verduras y fruta podría estar asociado a la disminución del RCV (107-109). En esta misma dirección apuntan los resultados de varios metaanálisis de estudios de cohortes que muestran una disminución de eventos cardiovasculares asociada al aumento en la ingesta de fruta y vegetales (110;111). La ingesta de más de 5 raciones al día reduce en un 17% el riesgo de eventos cardiovasculares [RR 0,83 (IC95%: 0,77-0,89)] (110).

¿Cómo debe realizarse el consejo dietético?

Se han identificado varias RS que evalúan la eficacia de las intervenciones dietéticas para disminuir el riesgo CV (112;113).

Después de 3 a 12 meses de una intervención dietética, que incluye el asesoramiento verbal o escrito entregado personalmente o por teléfono, individualmente o en grupos pequeños, se han podido observar reducciones del CT de 5 mg/dL, y del c-LDL en 5,02 mg/dL (112).

Por otra parte, cuando esta intervención la realiza un dietista, las reducciones son superiores que cuando es el médico quien realiza la intervención [-0,25 mmol/L(IC95%: -0,37 a -0,12 mmol/L)]. Sin embargo, no se observan diferencias cuando se compara la intervención por dietista con la intervención por enfermería o con la entrega a los pacientes de materiales de autoayuda (material escrito con información sobre nutrición, dietas, videos) (113).

Hay que señalar finalmente, que aunque la dieta mediterránea ha mostrado su efectividad (fundamentalmente en prevención secundaria), no se conoce la eficacia del consejo como tal.

Resumen de la evidencia

1+	La dieta mediterránea produce una disminución de la incidencia de IAM y de la mortalidad coronaria en individuos que han tenido un IAM (98).
1+	La dieta mediterránea comparada con la dieta baja en grasas mejora el perfil lipídico (aumenta el c-HDL disminuye el cociente CT/c-HDL y los TG), el perfil glucémico, y las cifras de tensión arterial en pacientes de alto RCV (100;101).
1+	Independientemente del nivel de RCV, las dietas bajas en grasas o con modificación de la grasa o del colesterol de la dieta, comparadas con la dieta habitual, control o placebo, muestran una reducción de los eventos cardiovasculares (102).
1+	La ingesta de 4 nueces por día (40-84 gr/d) disminuye el colesterol total entre un 2 y 16% y las cifras de c-LDL entre un 2 y 19% (106).
2+	El consumo diario de fruta y verdura se asocia a una disminución de eventos cardiovasculares (107-111).
1+	El consejo dietético verbal o por escrito, tanto personal como telefónicamente, y realizado en grupos pequeños o individualmente, consigue pequeñas reducciones del CT y del c-LDL (112).
1+	El consejo dietético realizado por el personal de enfermería no muestra diferencias con el realizado por dietistas en la reducción de las cifras de colesterol alcanzadas (113).

Recomendación

C-B*	Se recomienda aconsejar el patrón dietético mediterráneo (dieta y ejercicio físico) a la población en general y a los individuos que han tenido un evento coronario (*). Este consejo debería ser realizado fundamentalmente en las consultas de enfermería.
B	Deben de realizarse esfuerzos dirigidos a la promoción del consumo diario de fruta y verdura.

3.1.2. Alcohol

El consumo moderado de alcohol tiene efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular. Al mismo tiempo, es necesario tener en cuenta los efectos nocivos del alcohol cuando se consume en exceso. La evidencia que soporta estas consideraciones proviene de numerosos estudios observacionales que han puesto de manifiesto una relación en forma de J entre el consumo de alcohol y la mortalidad global. Es decir, que después de una disminución progresiva del riesgo asociada a consumos moderados de vino, la curva alcanza una meseta y tiende después a invertirse con mayor riesgo vascular asociado a consumos elevados de vino. Se produce así, un efecto protector cardiovascular asociado al consumo moderado de alcohol y un aumento del cáncer y otras causas de mortalidad asociadas al consumo excesivo (8-11).

De hecho, un metaanálisis de estudios observacionales pone de manifiesto una reducción del 32% en el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al consumo de vino [RR 0,68 (IC95%:0,59-0,77)], así como una reducción algo menor (22%), asociada al consumo de cerveza [RR 0,78 (IC 95%: 0,70-0,86)]. El mayor efecto protector se produce con la ingesta de 25 g/d de alcohol (2unidades/d)* en hombres y 10 gr/d en mujeres (1unidad/d)* (114;115).

Otra revisión de estudios experimentales, en los que se aprecian cambios favorables en los perfiles lipídico y trombolítico, viene a estimar beneficios parecidos asociados a cambios bioquímicos. Así, se estima un aumento de 3,99 mg/dl en las cifras del c-HDL (IC 95%: 3,25 – 4,73) asociadas a un consumo medio de 30 gr. de alcohol al día (3 unidades de alcohol) en relación a las personas abstemias (116;117) .

Salvo la guía SIGN, que contempla la posibilidad de aconsejar el consumo moderado de alcohol (9), el resto de guías recomiendan no aconsejar por motivos de salud el consumo de alcohol a las personas que no beben. Ambas posiciones se han alcanzado por consenso entre los autores de las diferentes guías.

Dado que el consumo moderado de alcohol puede proteger del desarrollo de una enfermedad cardiovascular, podría ser aconsejable como intervención en aquellas personas que tienen un riesgo moderado-alto de padecer un problema cardiovascular. Esto implica que, como en otros aspectos abordados en esta guía, hay que considerar el RCV de los pacientes en la consideración de los efectos beneficiosos del consumo moderado de alcohol.

* 1 unidad de alcohol corresponde a 1 vaso pequeño de vino, 1 cerveza, media copa de cognac o un carajillo. 2 unidades de alcohol corresponden a 1 vino en vaso de agua, una copa de cognac o un cuba libre o similar.

Resumen de la evidencia

2++	Se observa una asociación entre consumo vino o de cerveza y disminución del RCV. El mayor efecto protector se produce con la ingesta de 25g/d de alcohol (2 unidades/d) en hombres y 10 gr/d en mujeres (1 unidad/d) (114;115).
2++	Sólo niveles de consumo moderado de vino han evidenciado beneficios en enfermedad cardiovascular. La compleja relación observada entre consumo de vino y RCV refleja un mayor riesgo vascular asociado a consumos elevados de vino (114;115).

Recomendación

- C** Se recomienda aconsejar a la población general y a los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular que continúen con el consumo de alcohol si previamente presentaban un patrón de consumo de alcohol bajo o moderado.
- C** El nivel de consumo de alcohol recomendable no debe superar las 2 unidades/día de alcohol en los varones y 1 unidad/día en las mujeres.
- ✓ La información sobre los efectos beneficiosos del alcohol debe de ir acompañada de una clara explicación de las cantidades de alcohol que equivalen a una unidad de alcohol y de los efectos perjudiciales del consumo excesivo.

3.1.3. Actividad física

En la Encuesta Vasca de Salud-2002 (ESCAV-2002), se constata una disminución de la actividad física en el tiempo libre, de manera que sólo el 23% de los varones y el 14 % de las mujeres de 16 o más años pueden considerarse activos (118).

Hay que señalar que la actividad física es una variable compleja y difícil de estudiar para la que no hay definiciones invariablemente aceptadas. Se ha definido como “cualquier movimiento corporal producido por contracciones del músculo esquelético que incrementa el gasto energético” (119). Las actividades incluyen pasear, hacer deporte, bailar, etc.

El ejercicio, por otro lado, es considerado una subcategoría de la actividad física. La Internacional Paris Task Force define el ejercicio como una serie de movimientos específicos con el objetivo de entrenar o desarrollar el cuerpo para una práctica rutinaria o como un entrenamiento para promover salud (120).

En cualquier caso, cualquier actividad física produce cambios en el perfil lipídico, desciende los TG y las concentraciones de CT, elevando las cifras de c-HDL (43;117;121;122).

Aunque estudios de cohortes ponen de manifiesto una menor mortalidad global y menos eventos coronarios en aquellos individuos que realizan una mayor actividad física, en prevención primaria no hay ECA que evalúen la eficacia de realizar ejercicio físico para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares. Por otra parte, el consejo para realizar actividad física consigue mayores incrementos en los niveles de actividad cuando se aconseja realizar ejercicio de moderada-alta intensidad, y/o cuando el consejo va acompañado de material escrito o de seguimientos telefónicos (123).

En relación con la rehabilitación cardíaca, se ha analizado una RS que compara un programa de intervención en rehabilitación con los cuidados habituales propios de la prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica. En los estudios incluidos, la intervención variaba desde un programa de ejercicios aeróbicos 2 veces a la semana durante 4 semanas a intervenciones que duraban 30 meses. La rehabilitación cardíaca conseguía disminuir la mortalidad global [OR 0,80 (IC95%:0,68-0,93)] y la mortalidad cardíaca [OR 0,74 (IC95%:0,61-0,96)]. El efecto sobre la mortalidad global era independiente del tipo de rehabilitación, duración y dosis del ejercicio (108;123).

La GPC de NICE sobre actividad física recomienda la realización de actividad moderada durante 30 minutos por lo menos 5 días a la semana (124).

3.1.4. Pérdida de peso

La obesidad (IMC>30 kg/m²) representa hoy en día un importante problema de salud de elevada prevalencia, como refleja la ESCAV-2002 que encuentra una prevalencia en la CAPV del 9,9% (10,4% en varones y 9,5% en mujeres) (118). Por otro lado, es uno de los factores de riesgo atribuible de enfermedad cardiovascular más importantes (4).

Como se refleja en una RS, que incluyó 302.296 personas, la obesidad se asocia a un incremento del riesgo de enfermedad coronaria incluso después de tener en cuenta el efecto de la obesidad sobre la tensión arterial y los niveles de colesterol. Esta revisión demuestra que tanto el sobrepeso moderado (IMC:25-29,9 kg/m²) con un RR de 1,17 (IC95%:1,11-1,23) como sobre todo la obesidad (IMC>30 kg/m²) con un RR de 1,49 (IC95%:1,32-1,67) se asocian a un mayor RC (30).

Prevención primaria

Una RS, que evalúa la eficacia de diferentes intervenciones (tratamiento farmacológico, ejercicio, técnicas conductuales o combinación de las mismas) para obtener pérdida de peso en adultos obesos, encuentra a los 12 meses de seguimiento que una reducción de peso de 10 kg se asocia a una disminución del CT de 9,6 mg/dl y a la reducción de 3,6 mmHg de presión arterial diastólica (125). Además, el c-HDL puede incrementar 0,35 mg/dl por cada kg de pérdida de peso (117).

Estos beneficios son más marcados en individuos de RCV alto (126). Aunque la pérdida de peso actuaría de forma modesta a nivel individual sobre cada factor de riesgo, el beneficio sobre el RCV global podría ser alto. Aunque los estudios observacionales sugieren que la pérdida de peso en personas obesas con morbilidad asociada disminuye la mortalidad, no hay ECA que muestren el efecto de la pérdida de peso en morbimortalidad cardiovascular (127).

En cuanto a la efectividad de las diferentes intervenciones para conseguir disminuciones de peso, cabe indicar que la combinación de tratamientos (dieta, actividad física y técnicas conductuales) reduce el peso de forma más efectiva que los resultados obtenidos con tratamientos habituales. Por otra parte, las dietas bajas en grasa comparadas con dietas habituales producían mayores pérdidas de peso a los 12 meses [5,3 kg (IC95%: 4,8-5,9)], desapareciendo estas diferencias a los 36 meses. En relación a la combinación dieta con ejercicio, a los 36 meses se observaban reducciones de 8,22 kg (IC95%:1,16-15,27) en comparación a dieta sólo (107). Además, la asociación de ejercicio a la dieta conlleva cambios importantes en las cifras de c-HDL y TG después de 12 meses de intervención (125). No obstante, estos estudios incluyen programas de ejercicios supervisados difíciles de llevar a la práctica ya que consisten en actividades que incluyen andar, correr y bicicleta hasta llegar al

60-80% de la frecuencia cardiaca máxima, con un período mínimo de ejercicio de 20 minutos hasta un máximo de 90 minutos 3 veces por semana.

Finalmente, y en relación a la eficacia de los estilos de vida (dieta, actividad física y técnicas conductuales), para prevenir ganancias de peso o para mantener peso, hay que señalar que no hay evidencias concluyentes (107).

Resumen de la evidencia

2+	En personas sanas, una mayor actividad física se asocia a menor mortalidad global y a una disminución de eventos coronarios (123).
1+	En prevención primaria, el consejo para realizar actividad física consigue mayores incrementos en los niveles de actividad física cuando se aconseja ejercicio de moderada-alta intensidad o va acompañado de material escrito o de seguimientos telefónicos (123).
1++	La rehabilitación cardiaca consigue disminuir la mortalidad global y la mortalidad cardiaca (123).
2++	Tanto el sobrepeso moderado como la obesidad se asocian a un incremento del riesgo de enfermedad coronaria (30).
1++	En el adulto obeso, la pérdida de 10 kg de peso se asocia a una disminución del colesterol total de 9,6 mg/dl y a reducciones de 3,6 mmHg de presión arterial diastólica. El c-HDL incrementa 0,35 mg/dl por cada kg de peso perdido. Estos beneficios son más marcados en población de RCV alto (117;125;126).
1++	La combinación de diferentes intervenciones (dieta, actividad física y técnicas conductuales) para conseguir disminuciones de peso es más eficaz que intervenciones aisladas en adultos obesos (107).

Recomendación

B	A nivel general, se recomienda la realización de ejercicio de intensidad aeróbica como andar, correr, nadar con una intensidad moderada por lo menos 30 minutos 5 días a la semana o si se realiza con una intensidad alta por lo menos 20 minutos 3 días a la semana.
C	En individuos con sobrepeso u obesidad, se recomienda disminuir la ingesta calórica y aumentar la actividad física.

3.2. Alimentos funcionales

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ **¿Son eficaces los alimentos funcionales, los suplementos vitamínicos y los complementos dietéticos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en las personas con alteraciones lipídicas?**

Los alimentos funcionales se han definido como aquellos que proporcionan beneficios en la salud, más allá de sus valores nutricionales básicos. Son varias las sustancias que se han empleado como suplementos o añadidos a otros alimentos con el fin de mejorar la salud cardiovascular de las personas que los consumen. Entre ellos cabe destacar los ácidos grasos omega-3, los esteroles vegetales y la proteína de soja (Anexo 10).

3.2.1. Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3, derivados del pescado (ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico) y de los vegetales (ácido alfa-linolénico), son recomendados por las diferentes guías como suplementos y/o mediante la ingesta de pescado (8-11;120) (Anexo 11).

Sin embargo, en una RS reciente, que incluye ECA de más de 6 meses de seguimiento, no se observó que el consumo de ácidos grasos omega-3 con la dieta o mediante suplementos tuviera efectos en la mortalidad total, los eventos cardiovasculares o los casos de cáncer en población general, en personas de RCV alto o que ya presenten enfermedades cardiovasculares. No obstante, hay que añadir que los estudios incluidos no son homogéneos (128), desapareciendo la heterogeneidad al suprimir del análisis el estudio de Burr y col. (129). Este estudio, que incluye a pacientes con angina, encontró aumento de la mortalidad en el grupo asignado a omega-3 [(RR 1,26 (IC95%: 1-1,58)]. Por el contrario, el estudio GISSI-prevenzione, que incluyó pacientes con IAM reciente, observó que los omega-3 reducían la mortalidad global [RR 0,86 (IC95%: 0,77-0,97)] (130).

Por tanto, aunque los omega-3 no han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares, podría haber un subgrupo de pacientes con IAM que podrían obtener un efecto beneficioso (128).

Respecto al efecto de los omega-3 sobre el perfil lipídico, un metaanálisis de 21 ECA diseñado para evaluar el efecto del consumo de aceite de pescado en los marcadores de RCV séricos, encuentra asociado a este consumo un aumento del c-LDL de 6 mg/dl

(IC95%: 3-8), un aumento del c-HDL de 1,6 (IC95%: 0,8-2,3) y una disminución neta de los TG de 27 mg/dl (IC 95%: 20-33), sin efecto sobre el CT (131).

3.2.2. Fitosteroles

Los fitosteroles o esteroides vegetales son moléculas de origen vegetal estructuralmente similares al colesterol. Los estanoles son esteroides saturados que se producen por hidrogenación de estos. Los esteroides más comunes son el sitosterol, campesterol y estigmasterol, y sus formas saturadas más utilizadas son el sitostanol y campestanol (132).

El mecanismo de los fitosteroles es, primariamente, a través de una inhibición competitiva de la absorción del colesterol a nivel intestinal.

Los fitosteroles se han propuesto para el tratamiento de la hipercolesterolemia añadidos a diferentes alimentos, principalmente margarinas, yogures, cereales y productos lácteos debido a su acción sobre los lípidos sanguíneos.

Las guías (8-11) consideran a los fitosteroles como una opción terapéutica para disminuir los niveles de colesterol, si bien, los estudios realizados con esteroides de origen vegetal han tenido periodos de seguimiento corto, y sólo se han estudiado como variables de resultado los cambios en los niveles lipídicos. No se han identificado ECA que evalúen la eficacia de los fitosteroles en la reducción de mortalidad y eventos cardiovasculares.

Como se señalaba, hay varios metaanálisis que estudian el efecto de los ésteres de esteroles/estanoles en los lípidos sanguíneos (133-136). En estos se observa una disminución del nivel de c-LDL sanguíneo del 10%-15% y una reducción del CT del 7-11%. No se aprecian cambios en el c-HDL ni en los TG (133;134). La disminución óptima de c-LDL se consigue con un consumo aproximado de 2 g/día de esteroles/estanoles (135;136) y no están justificados consumos por debajo de 1g o por encima de 3 g/día (132). El efecto de los esteroides/estanoles se mantiene tras un año de consumo (135).

Estos estudios no han observado efectos secundarios importantes y los esteroides/estanoles han sido bien tolerados. Sin embargo, hay que destacar que en el metaanálisis de Katan se observa una reducción significativa de carotenos hidrocarbonados (135). Aunque no se aprecia alteración de vitamina A ni D, hay que destacar que no se conoce el efecto que la disminución de betacarotenos durante periodos de tiempo largos puede tener en niños ni en el embarazo.

Por tanto, cabe considerar que el consumo de mantequillas, yogures y otros productos alimenticios con suplementos de esteroides/estanoles, en población general, no tiene ninguna justificación clínica (135). Esta consideración es especialmente importante en el caso de los niños.

3.2.3. Soja

Aunque las guías no hacen una recomendación clara sobre la utilización de la soja (8-11), y no hay EC que evalúen la eficacia de la soja en la disminución de morbimortalidad cardiovasculares, la proteína de soja se ha venido utilizando como una opción terapéutica con el propósito de reducir el c-LDL. Por ello, se ha analizado la evidencia actualmente disponible.

Soja con isoflavonas vs soja sin isoflavonas

En dos metaanálisis recientes de 23 y 41 ECA, que utilizan proteína de soja con isoflavonas, la disminución que se obtiene en valores de c-LDL y CT es muy discreta (entre 4 y 8 mg/dl y entre 5 y 8 mg/dl, respectivamente). La duración de la mayor parte de los estudios incluidos es de pocas semanas de seguimiento (entre 3-26 semanas), y la heterogeneidad entre los mismos es elevada. Las dosis de proteína de soja son tan dispares entre los estudios (entre 20-106 mg/día) que no es posible determinar la cantidad más apropiada de uso. En estos dos metaanálisis no se informa de efectos secundarios (137;138).

Otro metaanálisis, diseñado con el objetivo de evaluar el efecto preciso de la isoflavonas de soja en el CT, c-LDL y c-HDL, observa una disminución de c-LDL de 5 mg (IC95%: 2,7-7,7 mg/dl), asociada a la ingestión de proteína de soja enriquecida con isoflavonas en relación a la proteína de soja no enriquecida (sin isoflavonas). La diferencia en la reducción de CT fue mínima [CT: 3,9 mg/dl (IC95%: 0,8-6,6)] entre ambos tipos de proteína de soja (139).

En cualquier caso, la disminución tan discreta de c-LDL y CT asociada al consumo de soja, la duración corta de los estudios, y la falta de datos sobre su impacto en variables clínicas, no permite establecer una recomendación sobre su uso.

Resumen de la evidencia

1++	Los ácidos grasos omega-3 no han demostrado disminuir de forma fehaciente los eventos cardiovasculares. Sin embargo, podría haber un subgrupo de pacientes con IAM, que podría obtener un efecto clínico beneficioso de su uso (128).
1++	Los omega-3 producen una disminución neta de los TG de 27 mg/dl (IC 95%: 20-33), sin efecto sobre el CT en comparación con placebo (131). No hay ECA que evalúen la eficacia de los fitosteroles y de la soja en la disminución de eventos cardiovasculares.
1+	2 gramos de fitosteroles producen una disminución del c-LDL del 10-15%. Los fitosteroles producen una disminución de los carotenos sanguíneos sin repercusión a corto plazo sobre la vitamina A (135).
1+	La proteína de soja disminuye muy discretamente los niveles de c-LDL y CT (138;139).

Recomendación

D	Se recomienda la ingesta de pescado como fuente de ácidos omega-3 y grasas no saturadas como parte de la dieta mediterránea.
----------	--

3.3. Plantas medicinales

PREGUNTA PARA RESPONDER

- ▶ **¿Son eficaces las plantas medicinales en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con cifras elevadas de colesterol?**

Se han utilizado diversas plantas medicinales para descender las cifras de colesterol. Entre ellas: Ajo (*Allium sativum*), guggul (*Commiphora mukul*), arroz rojo integral (*Monascus purpureus*), Alcachofas (*Cynara scolymus*).

Sin embargo, no hay ECA que evalúen la eficacia de estos productos para disminuir los eventos cardiovasculares. Por otra parte, la guía ATPIII (8) no recomienda la utilización de plantas medicinales para reducir el RCV y advierte de las posibles interacciones de las mismas con los fármacos.

Varias RS han analizado los efectos de las plantas medicinales en conseguir descensos del colesterol (140-142):

- ▶ **Ajo (*Allium sativum*).** Los estudios publicados sugieren que el ácido gálico es superior a placebo en reducir los niveles de colesterol, sin embargo, la magnitud del efecto es pequeña, y los resultados no son consistentes entre los estudios (140).
- ▶ **Guggul (*Commiphora mukul*).** Los estudios que evalúan los efectos de esta planta medicinal en individuos con cifras elevadas de colesterol, muestran resultados contradictorios. Por otro lado, produce alteraciones intestinales, alergias cutáneas e interacciones con fármacos como el propranolol y el diltiazem (141;142).
- ▶ **Arroz rojo integral (*Monascus purpureus*).** Varios ECA muestran reducciones del 16 al 31% en las concentraciones de CT. Los efectos adversos más frecuentes son mareo, epigastralgia y flatulencia (142).
- ▶ **Alcachofas (*Cynara scolymus*).** Los resultados de 2 ECA muestran conclusiones contradictorias (142).

En definitiva, puede concluirse que no se ha establecido de forma fiable ni la eficacia de estos productos medicinales para disminuir el RCV, ni su seguridad a largo plazo.

Resumen de la evidencia

1++

La evidencia disponible muestra datos poco consistentes acerca de la eficacia de las plantas medicinales para reducir las cifras de colesterol (140-142).

No hay ECA que evalúen resultados clínicos.

Recomendación

A

No se recomienda la utilización de plantas medicinales para disminuir el riesgo coronario.

4. Tratamiento farmacológico

4.1. Tratamiento farmacológico en prevención primaria

4.1.1. Población general

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Cuándo debemos de iniciar el tratamiento hipolipemiante en prevención primaria en el sur de Europa?
- ▶ ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en prevención primaria?
- ▶ ¿Hasta cuándo hay que mantener el tratamiento farmacológico en prevención primaria?

Como se ha indicado, en los países del área mediterránea hay menos riesgo de muerte cardiovascular que el observado en los países del norte de Europa y de América. Debido a la procedencia anglosajona de las guías seleccionadas, ninguna de ellas aborda de manera específica esta cuestión y por este motivo, en esta guía, las recomendaciones de intervención se efectúan desde la perspectiva de un menor RC en la CAPV que en los países en los que se han efectuado la mayoría de los estudios. Por ello, en la interpretación de los hallazgos de los estudios que analizan la eficacia del tratamiento farmacológico hipolipemiante, hay que considerar que estos ensayos se han efectuado sobre poblaciones con un RCV basal bastante más elevado que el de la población de la CAPV (4 veces más según el estudio MONICA), lo que limita de forma importante la aplicación de los resultados de estos estudios a la realidad de la CAPV (5).

Además y como reflexión inicial, hay que destacar que la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular mediante la utilización de fármacos hipolipemiantes en los pacientes con colesterol elevado es un tema controvertido. Muestra de ello son las diferentes recomendaciones que se dan en las guías que se han utilizado como referencia en el proceso de elaboración de esta guía (8-11). Así, mientras SIGN (9) considera que debe iniciarse tratamiento farmacológico en los pacientes con un RCV superior al 20%, el

ATPIII (8) establece diferentes estrategias de tratamiento, dependiendo del nivel de riesgo y en función de la existencia de otros factores de RCV.

Por otra parte, las guías recomiendan, previamente al tratamiento hipolipemiante, iniciar medidas no farmacológicas (dieta, actividad física) durante 3-6 meses (8-11).

Se han publicado varios ECA realizados en personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular con el propósito de responder a esta pregunta (42;56;59;60;143-146) (Anexo 12).

Los hallazgos de la revisión efectuada se presentan de forma separada para los diferentes resultados estudiados.

Mortalidad

- ▶ **Estatinas.** Las RS realizadas a partir de estudios en prevención primaria no muestran que las estatinas reduzcan la mortalidad total ni coronaria. En el estudio de Vreecer y col. se obtiene una reducción de mortalidad cardiovascular poco significativa clínicamente [RR 0,66 (IC95%: 0,49-0,90)] ya que el NNT es de 229 (147;148).

En el metaanálisis de Thavendiranathan y col. no se observaron diferencias en mortalidad total [RR 0,93 (IC95%: 0,86-1,01)], ni en mortalidad coronaria [RR 0,77 (IC95%: 0,56-1,08)] entre el grupo de estatinas y placebo (149).

En los ECA primarios no se obtuvo reducción en la mortalidad global ni en la coronaria (56;57;59;60). El West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS), realizado en hombres entre 45 y 65 años con RCV alto, fue el único que mostró una reducción de la mortalidad cardiovascular poco significativa clínicamente [RR 0,68 (IC95%: 0,48-0,98); NNT 143] (143). Datos recién publicados acerca del seguimiento de esta cohorte de individuos, muestran que a los 10 años de haber suspendido el tratamiento el grupo asignado inicialmente a la pravastatina continúa manteniendo un menor riesgo para la variable combinada (IAM no mortal y muerte por enfermedad coronaria) [HR 0,82 (IC95%: 0,69-0,96)]. Sin embargo, no hay diferencias en mortalidad entre ambos grupos (150).

- ▶ **Fibratos.** En dos metaanálisis, que incluyen ECA en prevención primaria y secundaria realizados con fibratos, se observa un aumento de la mortalidad no cardiovascular [OR 1,16 (IC95%: 1,05-1,29)] con una tendencia no significativa en el aumento de mortalidad total en el grupo de fibratos en comparación con placebo [OR 1,07 (IC95%: 0,99-1,15)] (151;152). Estas diferencias no se mantienen cuando se excluyen los ECA que utilizaron clofibrato como tratamiento activo (145;153). De la misma forma, esta

diferencia en mortalidad no cardiovascular no se observó en otro metaanálisis que excluyó el estudio WHO que utilizó clofibrato como tratamiento activo (154). En el estudio WHO se observó un aumento de la mortalidad total [RR 1,28 (IC95%: 1,02-1,61)] en el grupo de tratamiento relacionado con otras causas médicas, principalmente patología hepática e intestinal (145).

El Helsinki Heart Study (HHS) realizado con gemfibrozilo en prevención primaria, no encontró diferencias en mortalidad global ni muerte por otras causas entre el grupo intervención y el placebo (144).

- ▶ **Resinas.** Varias RS analizan la eficacia de las resinas (colestiramina y colestipol), no encontrándose disminución de mortalidad global aunque en una de ellas, que incluye estudios de prevención primaria y secundaria, se observa una discreta disminución de la mortalidad coronaria [RR 0,70 (IC95%: 0,50-0,99)] (148;152).
- ▶ **Niacina (ácido nicotínico).** Los estudios de eficacia realizados en prevención primaria con niacina son de corta duración, la mayoría con pocos pacientes y estudian como variables de resultado sólo su efecto sobre el perfil lipídico, no sobre variables clínicas.

En un metaanálisis, que incluye 30 ensayos, se observó que el tratamiento con niacina se asocia a una reducción en los niveles de CT (-10%), TG (-20%) y c-LDL (-12%) y a un aumento de c-HDL (16%) (154).

Se ha utilizado en monoterapia en dosis de 1000 a 3000 mg/día (155;156) y en combinación con estatinas (157;158). Esta combinación produce mayores reducciones del c-LDL que las estatinas en monoterapia (159).

Eventos coronarios

- ▶ **Estatinas.** En los metaanálisis de Vreecer y col. y Cucherat y col., que incluyen pacientes en prevención primaria, se observó una disminución del riesgo de eventos coronarios en los pacientes en tratamiento con estatinas [RR 0,67 (IC95%: 0,58-0,77)] (147;148).

También se observó una disminución de eventos coronarios mayores (IAM no fatal y muerte coronaria) con un RR de 0,71 (IC95%: 0,60-0,83) en el metaanálisis de Thavendiranathan y col. Sin embargo, la heterogeneidad clínica que existe entre los diferentes ensayos clínicos incluidos en este estudio, y reflejada en la heterogeneidad estadística de esta variable, limita el valor de sus conclusiones (149).

Por otra parte, en los ECA (56;57;143) sobre pacientes en prevención primaria, se ha observado que las estatinas reducen la incidencia de IAM no fatal [RR 0,7 (IC95%: 0,57-0,86)]

(143) y de angina inestable [RR 0,67 (IC95%: 0,52-0,85)] (56). En cualquier caso, el número de pacientes a tratar durante aproximadamente 5 años para evitar un evento coronario varía según los estudios entre 54 y 225, siendo los pacientes de mayor riesgo los que más se beneficiarían del tratamiento con estatinas.

- ▶ **Fibratos.** Gemfibrozilo en prevención primaria en pacientes con TG ligeramente altos (175 mg/dl) también ha mostrado reducir el IAM no mortal [RR 0,63 (IC95%: 0,43-0,91); NNT 77] (144;151).

Accidente cerebrovascular

- ▶ **Estatinas.** El metaanálisis de Vrezer y col. no encuentra diferencias entre estatinas y placebo en la prevención del ACVA total [RR 0,96 (IC95%:0,32-2,88)] (147). No obstante, en otro metaanálisis se observó una ligera disminución de eventos cerebrovasculares mayores [RR 0,86 (IC95%:0,75-0,97); NNT 280] de poca significación clínica (149).

Por otro lado, aunque en el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm Study (ASCOT-LLA) (59) se observó una ligera disminución de escasa significación clínica del riesgo de ACVA fatal y no fatal [RR 0,73 (IC95%: 0,56-0,96); NNT 156], en la mayoría de los estudios de prevención primaria en los que se han recogido datos sobre ACVA cerebral, las estatinas no han demostrado que prevengan la aparición de eventos cerebrovasculares (56;57;60;143).

- ▶ **Fibratos.** En el estudio HHS se registran un número muy reducido de eventos (144).

Variables de resultado compuestas

La variable de resultado principal de los ensayos clínicos consiste en una variable agregada que incluye diferentes combinaciones:

1. IAM no mortal o muerte por enfermedad coronaria (59;143).
 2. IAM no mortal e IAM mortal, o muerte coronaria (144).
 3. IAM no mortal o muerte cardíaca o angina inestable (56).
 4. Infarto fatal y no fatal, o muerte coronaria o súbita o revascularización (57).
- ▶ **Estatina.** Se observó una reducción de la variable compuesta del 31 al 36% [RR 0,7 (IC95%: 0,58 a 0,84)] en los dos estudios realizados en pacientes con mayor RCV

(59;143). En el Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), que incluía en la variable combinada angina inestable, se obtuvo también una reducción del riesgo [RR 0,63 (IC95%: 0,50 a 0,79)] en los pacientes que tomaban estatinas. Es este estudio más del 30% de la disminución del riesgo correspondía a la disminución en la incidencia de angina inestable [RR 0,69 (IC95%: 0,50-0,95); NNT 123] (56).

- ▶ **Fibrato.** En el estudio HHS la variable principal (IAM mortal, IAM no mortal, muerte de origen cardíaco) mostraba un RR 0,66 (IC95%:0,47-0,92)] a favor del tratamiento con gemfibrozilo con un NNT de 72 (144).
- ▶ **Resinas.** El mayor ECA con colestiramina en prevención primaria se realizó en hombres de 35-53 años con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de seguimiento de 7,4 años y una dosis diaria de 24 g. En este estudio pudo apreciarse una disminución de la variable primaria (muerte coronaria e IAM no mortal) del 19% (IC95%:3-32), [RR 0,81 (IC90%:0,68-0,97)], sin observarse diferencias en la mortalidad global (146).
- ▶ **Ezetimiba.** En la actualidad no hay ECA que evalúen variables de resultado clínicas con ezetimiba.

Ninguno de los ECA realizados en prevención primaria muestra un aumento de la supervivencia con la utilización de estatinas a dosis bajas-moderadas, aunque si se observa una disminución de eventos coronarios no mortales en paciente de alto riesgo.

Todas las estatinas comercializadas reducen los niveles de CT, c-LDL y aumentan los niveles de c-HDL. Por otra parte, las estatinas poseen una curva dosis respuesta no lineal, por lo que su efecto no aumenta proporcionalmente con la dosis. Su efecto farmacológico es dosis dependiente, presentando todas una eficacia y efectos adversos similares cuando se administran a dosis equipotentes.

Resumen de la evidencia

1++	En prevención primaria, las estatinas no reducen la mortalidad total ni coronaria (56;57;60;147;148).
1+	El tratamiento con clofibrato en prevención primaria aumenta la mortalidad total en comparación con placebo. No hay evidencias de que con el resto de los fibratos se produzca un aumento de la mortalidad (145;154).
1++	En prevención primaria, las estatinas a dosis bajas-moderadas reducen la incidencia de eventos coronarios (56;57;143;144;147).
1+	Gemfibrozilo en prevención primaria en personas con TG moderadamente altos, ha mostrado reducir el IAM no fatal (144).
1+	En prevención primaria, colestiramina ha mostrado reducir los eventos coronarios agudos sin disminuir la mortalidad total (146;148;152).
1++	No hay diferencias entre estatinas y placebo en la prevención primaria del ACVA mortal y no mortal (59;60;130;143;147).
1+	En hipertensos de alto RCV se observó una disminución de ACVA en las personas tratadas con estatinas frente a placebo (59).
	Ezetimiba no tiene ECA que evalúen variables de resultado clínicas.
1+	Niacina se asocia a una reducción en los niveles de CT, TG y c-LDL y un aumento de c-HDL. No hay estudios que evalúen resultados clínicos (154).

Recomendación

D	Se recomienda, previamente al inicio del tratamiento hipolipemiente, comenzar con dieta y actividad física durante 6 meses.
A	Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RC \geq 20% según la ecuación de REGICOR. La indicación de tratamiento farmacológico debe ir en todo caso precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable.
B	La indicación de tratamiento con dosis bajas-moderadas de estatinas en las personas con riesgo coronario entre el 10% y el 19% determinado mediante la ecuación del proyecto REGICOR, debe realizarse tras la intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, tabaquismo).

(continuación)

Recomendación	
B	En personas con riesgo coronario entre el 10% y el 19%, determinado mediante la ecuación del proyecto REGICOR, y ante la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular no modificables (antecedentes familiares de muerte coronaria prematura, antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar, evidencia preclínica de arteriosclerosis), debe considerarse el inicio del tratamiento con dosis bajas-moderadas de estatinas.
✓	En pacientes con cifras aisladas de colesterol total superiores a 320 mg/dl y/o 240 mg/dl de c-LDL debe iniciarse el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas.
✓ B(*) D(**)	En pacientes con indicación de tratamiento con una estatina en prevención primaria e intolerancia a la misma, se recomienda insistir en las medidas no farmacológicas y reducir la dosis o cambiar a otra estatina. Si persiste la intolerancia, se recomienda iniciar el tratamiento con fibratos*. Otras opciones podrían ser resinas*, y/o ezetimiba**.

4.1.2. Mujeres

Como en otros apartados de la guía, para responder acerca de la efectividad del tratamiento farmacológico en prevención primaria en mujeres, se ha efectuado una búsqueda bibliográfica sistemática cuyos resultados llaman la atención por el escaso número de ECA que permiten abordar esta cuestión. Sólo una RS recoge los resultados de 5 ECA con estatinas y uno con colestipol para analizar la eficacia de las estatinas en la prevención de la mortalidad coronaria en mujeres. Esta revisión, que incluye los resultados observados en 11.435 mujeres sin enfermedad cardiovascular, no encuentra evidencias de un efecto beneficioso de las estatinas en prevención primaria en mujeres. Hay que subrayar que esta revisión encuentra pocos estudios de prevención primaria en este grupo poblacional, algunos de los cuales no permiten el análisis por sexo de forma desagregada. Pese a todo, los resultados disponibles a partir de esta única revisión no permiten esperar resultados beneficiosos en las mujeres tratadas con estatinas, apreciándose un RR para mortalidad CV de 1,07 (IC 95%: 0,47-2,4) en las mujeres tratadas con estatinas (41).

Con posterioridad a esta revisión, se han publicado 2 ECA más. Uno de ellos, el ASCOT-LLA, realizado con atorvastatina, incluye entre otros pacientes a mujeres de RCV elevado (hipertensas con tres o más factores de riesgo). En el subgrupo de mujeres de este ensayo no se observa disminución de muerte coronaria o IAM [RR 1,10 (IC95%:0,57-2,12)] en las mujeres tratadas con atorvastatina (59). El estudio Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), por su parte, desarrollado en población japonesa con RCV bajo, tampoco encuentra beneficios con pravastatina sobre la enfermedad coronaria [RR 0,71 (IC 95%:0,44-1,14)] (57).

Por tanto, la evidencia actualmente disponible no indica que las estatinas sean eficaces como medida de prevención primaria en el caso de las mujeres. En este sentido, hay que insistir en que la evidencia disponible proviene de pocos estudios que incluyen un número de mujeres relativamente bajo.

En este punto, es obligado hacer una reflexión acerca del RC de las mujeres en la CAPV. Como se ha señalado antes, si se exceptúa el estudio MEGA, este riesgo es considerablemente menor que el de las mujeres de los países en los que se han desarrollado los estudios referenciados (57).

Por tanto, en ausencia de evidencias sobre la eficacia del tratamiento con estatinas en mujeres, y teniendo en cuenta el bajo RC de las mujeres de la CAPV, es obligado actuar con mucha cautela a la hora de iniciar una intervención farmacológica en prevención primaria. En todo caso, esta decisión debe basarse en la estimación del RC y en un análisis detallado de otras posibilidades de intervención para disminuir este último interviniendo sobre otros factores de riesgo.

Resumen de la evidencia

- | | |
|----|--|
| 1+ | En mujeres en prevención primaria, las estatinas no han demostrado eficacia en disminuir la morbimortalidad coronaria (41;57;59). |
| 3 | El RCV de las mujeres en nuestro entorno es menor que el de las mujeres de países anglosajones, en donde se han realizado los estudios que han proporcionado las evidencias disponibles (160). |

Recomendación

- | | |
|---|---|
| ✓ | En prevención primaria, en mujeres entre 40 y 75 años con riesgo coronario entre el 10 y 19% según la ecuación del proyecto REGICOR, debe de intervenirse con preferencia sobre otros factores de RCV antes de iniciar el tratamiento farmacológico hipolipemiante. |
| C | En mujeres entre 40 y 75 años con un riesgo coronario \geq del 20% se debe iniciar tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas. |

4.1.3. Ancianos

Llama la atención que las guías seleccionadas no tratan este tema con un nivel suficiente de argumentación (8-11). Así, la guía neozelandesa recomienda tratar a las personas mayores de 75 años del mismo modo que a las personas más jóvenes, sin aportar bibliografía alguna que sustente esta recomendación (10). Por su parte, SIGN (9) indica que la edad no es una contraindicación para comenzar con el tratamiento y recomienda que en personas mayores, la decisión de comenzar con estatinas debe basarse en la estimación del RCV a los 10 años, en la esperanza de vida y en la calidad de ésta, referenciando en sus indicaciones al Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) (58). Sin embargo, la mayoría de las personas incluidas en este estudio en el que se basa SIGN para dar esa recomendación, son pacientes en prevención secundaria.

Por otro lado, los instrumentos para estimar el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular en personas mayores son menos fiables que en las personas de edades medias (8). Además, no existen instrumentos validados en nuestro medio para estimar el RC en personas mayores de 75 años (18;19).

En este contexto de incertidumbre tienen especial relevancia los resultados de una RS que, aunque adolece de limitaciones metodológicas, recupera 33 estudios de cohortes en mayores de 65 años. En esta revisión, en el subgrupo de personas mayores de 80 años, se observa una relación inversa entre los niveles de colesterol y la mortalidad global. También se encuentra que, entre los varones mayores de 65 años, las cifras de CT están asociadas a una mayor incidencia de eventos cardiovascular, y que, entre las mujeres, cifras de colesterol mayores de 260 mg/dl no están asociadas a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (161). Estos resultados coinciden con los del Honolulu Heart Program, en el que se observa que entre varones de 71 y 93 años, ajustando por edad y otros factores de RCV, la mortalidad global es menor en el subgrupo con cifras de colesterol superior a 210 mg/dl, con un RR de 0,72 (IC 95%:0,60-0,87) cuando se compara, por ejemplo, con la mortalidad correspondiente al subgrupo con colesteroles entre 175 y 210 mg/dl (162).

Otro estudio de cohortes publicado recientemente añade aún mayor controversia al papel que juegan el c-LDL y el CT en la estimación del RCV en las personas mayores. En este estudio, realizado en población mediterránea, se observa que el riesgo de mortalidad global en mujeres es curvilíneo con una disminución no lineal del riesgo con el nivel de c-LDL. La mortalidad global en varones y la cardiovascular en ambos sexos presenta una asociación en J con las c-LDL (163) .

Por último, un metaanálisis reciente de 61 estudios prospectivos señala que el nivel de CT se asocia con la mortalidad cardíaca en todas las edades incluidos los ancianos, aunque esta asociación es menor para los mayores de 70 años [HR 0,83 (IC95%: 0,81-0,85)]. Sin

embargo, no se observa una relación entre mortalidad por ACVA y CT en ancianos y en aquellos con cifras de tensión arterial elevada (164).

Es importante señalar que sólo hay un ECA con hipolipemiantes realizado específicamente en población de edad. El ensayo PROSPER incluyó 5.804 personas entre 70 y 82 años de alto RCV o con enfermedad vascular. Aunque en una población mixta de prevención primaria y secundaria se observaron efectos beneficiosos con pravastatina para la variable principal del estudio (muerte coronaria, IAM no mortal, ACVA mortal y no mortal), los resultados fueron modestos con un HR de 0,85 (IC 95%:0,74-0,97), y un NNT de 48 personas a tratar durante 3 años. En este estudio, y en consonancia con la información disponible a partir de los estudios observacionales antes comentados, las cifras basales de c-LDL no mostraron asociación con un riesgo de eventos cardiovasculares más elevado. Tampoco los cambios en las cifras de c-LDL del grupo tratado con pravastatina se asociaron a una disminución de eventos principales. Hay que destacar que, en el subgrupo de pacientes tratados en prevención primaria, pravastatina no ofreció beneficios significativos para ninguna de las variables principales del estudio (58).

Finalmente, en un análisis del subgrupo de mayor edad incluido en el estudio AFCAPS, la lovastatina en personas con riesgo moderado tampoco evidenció beneficios en la prevención de muerte coronaria, IAM no mortal o angor inestable (56).

Resumen de la evidencia

1++	En personas mayores de 70 años pravastatina en prevención primaria no produce una disminución del IAM mortal y no mortal, ni del ACVA mortal y no mortal (58).
1+	En personas mayores con estimación de RCV moderado, lovastatina no produce beneficios en la morbimortalidad cardiovascular (56).
2+	En población mediterránea, la mortalidad cardiovascular presenta una asociación en J con las cifras de c-LDL. Para las mujeres se observa una disminución no lineal de la mortalidad global con las cifras de c-LDL (163).
2++	Las cifras de CT se asocian con mortalidad cardiaca en todas las edades incluidos los ancianos, aunque esta asociación es menor para los mayores de 70 años [HR 0,83 (IC95%:0,81-0,85)]. Sin embargo, no se observa una relación entre mortalidad por ACVA y CT en ancianos (164).

Recomendación

- D** En personas mayores de 75 años no se recomienda estimar el riesgo de enfermedad coronaria con la información aportada por las cifras de colesterol.
- ✓ La decisión de iniciar un tratamiento hipolipemiente con estatinas en prevención primaria en las personas mayores de 75 años, debe de hacerse de forma individualizada y una vez valorados los riesgos que pueden superar a unos beneficios de los que no hay evidencias.
- ✓ En prevención primaria, en las personas mayores de 80 años en tratamiento previo con estatinas, se recomienda valoración de la conveniencia de interrumpir el tratamiento con estatinas en función de la esperanza y calidad de vida del paciente.

4.1.4. Diabetes

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Los diabéticos tipo 2 tienen el mismo riesgo cardiovascular que los individuos que han tenido un evento coronario?
- ▶ ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes?
- ▶ ¿Hay que dar hipolipemiantes a todos los diabéticos?

4.1.4.1. Riesgo cardiovascular de la diabetes. Tablas de riesgo en población diabética.

Esta es una cuestión de enorme interés, si se tiene en cuenta la elevada prevalencia de la diabetes mellitus es nuestro medio. Se estima que en la CAPV la prevalencia de diabetes tipo 2 en la población general es del 4,6%, llegando a afectar al 12,6% de la población entre 65 y 74 años (165).

Por otra parte, la diabetes se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. De hecho, algunas guías recomiendan considerar a la población diabética con el mismo nivel de indicación de terapia hipolipemiante que el que corresponde a los pacientes que ya han presentado una enfermedad cardiovascular (8-11).

Sin duda, los pacientes con diabetes presentan un mayor RCV que las personas sin diabetes. Este riesgo es un 50 % mayor en las mujeres que en los hombres (46). Sin embargo, la población con diabetes es una población muy heterogénea con diferentes niveles de RCV. Varios estudios comparan el RCV de los diabéticos con el de aquellos que han tenido un IAM y no muestran resultados consistentes entre ellos, aunque si se observa que las mujeres diabéticas y aquellos pacientes que llevan más de 15 años de evolución presentan un RCV mayor (47-54).

Por lo tanto, es necesario utilizar herramientas, como las tablas de RCV, para seleccionar a los diabéticos en los que se va a iniciar un tratamiento hipolipemiante. Al igual que en población general, se proponen las tablas de riesgo del proyecto REGICOR, en cuyo estudio de validación se incluyeron 941 diabéticos, sin observarse diferencias significativas entre la tasa de eventos esperados según la ecuación de REGICOR y los observados durante el seguimiento de la cohorte (19). Hay que señalar que frente a la ecuación de REGICOR, existe una tabla de riesgo realizada únicamente en población diabética diseñada en el contexto del UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) que, además de los factores de riesgo mayores, tiene en cuenta el tiempo de

evolución de la diabetes y los valores de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Sin embargo, estas tablas de riesgo no están validadas en nuestro medio (166).

4.1.4.2. Tratamiento hipolipemiante en diabetes

Por todo lo planteado anteriormente, es necesario valorar cual es la eficacia del tratamiento hipolipemiante en diabéticos sin enfermedad cardiovascular para prevenir la morbimortalidad cardiovascular. En este sentido, pueden identificarse varios metaanálisis y ECA que evalúan la eficacia del tratamiento farmacológico en los diabéticos (167-173) (Anexo 14).

- **Estatinas.** En dos metaanálisis se incluyen subgrupos de pacientes diabéticos de los grandes ECA realizados en prevención primaria (56;59;60;144) y poblaciones mixtas (58;76). Se incluyen ensayos realizados con estatinas, excepto el HHS realizado con gemfibrozilo. Recientemente se ha publicado otra RS con datos de 18686 diabéticos procedentes de ECA en prevención primaria y secundaria (174). En estas revisiones se concluye que el tratamiento hipolipemiante (especialmente las estatinas) disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares, pero no aumenta la supervivencia. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de la población diabética, no es posible definir el tipo de diabéticos a los que puede extrapolarse el beneficio del tratamiento (169;172;174).

El Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) es el primer estudio que se realiza en población exclusivamente diabética e incluye diabéticos entre 40 y 75 años, sin enfermedad cardiovascular previa, con niveles moderados de c-LDL, pero con al menos uno de los factores de riesgo siguientes: HTA, retinopatía, tabaquismo o micro/macroalbuminuria. En este estudio, el tratamiento con atorvastatina 10 mg se asoció a un 37% de reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (enfermedad coronaria, ACVA o revascularización), con un NNT durante 4 años de 31 personas. Sin embargo, no se observaron diferencias en la mortalidad entre ambos grupos [HR 0,68 (IC95%:0,73-1,01)]. Por otra parte, hay que tener en cuenta que los resultados de este estudio no son extrapolables a países con bajo riesgo de enfermedad coronaria, en los que el NNT para prevenir un evento cardiovascular sería netamente superior. Se incluyen, por otra parte, poblaciones de diabéticos sin cifras muy elevadas de colesterol (CT187 mg/dl) y en las que el 85% son hipertensos; situación muy similar a la nuestra, aunque se plantea la duda de cuál es el riesgo basal de los diabéticos de nuestro entorno.

Hay que destacar, además, que el estudio CARDS demuestra reducciones en los eventos cardiovasculares a dosis fijas y bajas de estatinas, de manera que ningún estudio hasta la fecha ha demostrado un balance favorable entre los beneficios y riesgos de utilizar dosis altas o asociaciones de fármacos para conseguir unas cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria (168).

Recientemente, se han publicado los datos del estudio Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoint in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN), realizado en diabéticos tipo 2 en el que se comparan 10 mg de atorvastatina con placebo. Hay que señalar que este estudio presenta limitaciones metodológicas, ya que aunque fue diseñado para diabéticos que habían tenido un IAM o una intervención de revascularización, posteriormente se cambió el protocolo para incluir diabéticos en prevención primaria. Por lo tanto, aunque no se observaron resultados favorables al tratamiento con atorvastatina, no se pueden extraer conclusiones a partir de este estudio (170).

- ▶ **Fibratos.** La diabetes se acompaña de anomalías en el metabolismo lipídico de origen complejo y con expresión fenotípica variable pero, en general, son características muy habituales la presencia de TG elevados y niveles disminuidos de c-HDL. Por ello, teniendo en cuenta la efectividad de las diversas terapias hipolipemiantes, son pacientes que reciben con cierta frecuencia tratamiento con fibratos. Una RS que incluye estudios de prevención primaria y secundaria muestra una reducción de eventos coronarios con la utilización de fibratos en comparación con placebo [RR 0,84 (IC95%:0,74-0,96)], sin observarse diferencias en mortalidad, IAM y ACVA. Aunque los autores de la RS señalan que los fibratos son beneficiosos también en prevención primaria, con los datos que se aportan en el estudio es difícil confirmar esta afirmación (167).

En realidad, el estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), incluido en la mencionada RS es el único ECA realizado con fenofibrato en población diabética tipo 2 con valores de c-HDL bajos (38,5 mg/dl) y TG ligeramente elevados (170 mg/dl) e incluye un 22% de pacientes con ECV previa. En este estudio, fenofibrato consigue una disminución de eventos cardiovasculares globales (mortalidad coronaria, IAM, ACVA, revascularización) e IAM no mortales en diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, sin diferencias en mortalidad coronaria y cardiovascular. Hay que reseñar, no obstante, que el 19,2% de los que toman fenofibrato y el 36% del grupo control comenzaron a tomar estatinas (173).

Resumen de la evidencia

1++	<p>Atorvastatina es eficaz en disminuir eventos cardiovasculares, aunque no consigue aumentar la supervivencia en prevención primaria en pacientes diabéticos de 40 a 75 años con RC moderado-alto (168).</p> <p>No hay evidencias que demuestren beneficios superiores a los riesgos asociados al tratamiento con estatinas en diabéticos mayores de 75 años.</p>
1+	<p>En diabéticos tipo 2 con cifras de c-HDL bajas y TG ligeramente elevados, fenofibrato 200 mg/día disminuye los eventos cardiovasculares, aunque no muestra un aumento de supervivencia (173).</p>

Recomendación

- C** En pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular debe de estimarse el riesgo coronario para tomar decisiones de intervención hipolipemiente. En la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria, se recomienda la utilización de las tablas del proyecto REGICOR de riesgo coronario.
- B** En pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario $\geq 10\%$ en las tablas del proyecto REGICOR, se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas.
- ✓ En los diabéticos mayores de 75 años es necesario individualizar la recomendación en función de los factores de riesgo cardiovascular del paciente.
- B** En pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular $\geq 10\%$ en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas, se puede considerar la administración de fibratos.
- C** En diabéticos de larga evolución >15 años valorar el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas, con independencia del riesgo coronario.

4.1.5. Efectos adversos

Ver apartado 7 y 8.

4.2. Tratamiento farmacológico en prevención secundaria

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento hipolipemiante en individuos que han tenido un evento coronario, cardiopatía isquémica?
- ▶ ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección y a qué dosis?
- ▶ ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en individuos que han tenido un ACVA? ¿Qué dosis?
- ▶ ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en individuos que tienen una arteriopatía periférica? ¿Qué dosis?

4.2.1. Cardiopatía isquémica

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las guías analizadas para la elaboración de este documento recomiendan el tratamiento con estatinas en todos los pacientes con enfermedad coronaria o equivalente coronario (ateroesclerosis no coronaria, aneurisma aórtico) (8-11). Incluso se señala, en algún caso, que el tratamiento debe comenzarse independientemente de las cifras de c-LDL, y que el objetivo del mismo debe ser conseguir cifras de c-LDL inferiores a 100 mg/dl en los pacientes de alto riesgo (8), y a 70 mg/dl en los individuos de muy alto riesgo (80). Es necesario destacar que para algunos autores, el inicio del tratamiento queda supeditado a la información previa al paciente sobre los beneficios y riesgos del tratamiento (9).

La evidencia sobre la que se asienta esta recomendación proviene de numerosas RS que han evaluado la eficacia de los distintos hipolipemiantes y fundamentalmente de las estatinas en individuos con cardiopatía isquémica (82-84;147;148;169;175-180). Todas estas revisiones incluyen los 3 grandes ECA que se han realizado en prevención secundaria, utilizando dosis bajas-moderadas de estatinas en los que se demostraba la eficacia de la disminución de la morbimortalidad cardiovascular en prevención secundaria (75;78;79), y los 2 ECA con mayor influencia realizados con fibratos (181;182). En los últimos años, se han publicado además los resultados de otros 2 ECA (85;86) en los que se evalúa la eficacia de la terapia intensiva en estos pacientes frente a dosis moderadas, en base a los cuales, algunas guías, recomiendan la utilización de dosis altas de estatinas en los pacientes de alto riesgo (8). Estos estudios presentan como variable de resultado principal una variable agregada en función a la cual se calculó el tamaño muestral, por lo que en el análisis individualizado de otras variables de resultado puede suceder que los resultados no sean significativos por falta de potencia estadística (Anexo 13).

Mortalidad

► **Estatinas.**

Dosis estándar vs placebo. Las RS que incluyen la mortalidad como una variable de resultado demuestran que las estatinas aumentan la supervivencia de los individuos que tienen cardiopatía isquémica, con un RR que varía en un rango de 0,77 a 0,79 (82;147;148;152;180). Esta disminución en la mortalidad se produce fundamentalmente por la disminución de la mortalidad coronaria, sin observarse un aumento de las muertes de origen no vascular. En la revisión de Baigent y col., que incluye los datos individuales de 90.056 pacientes provenientes de 14 ECA, se señala que el descenso del 12% en la mortalidad global en el grupo tratado con estatinas se debe fundamentalmente a una reducción proporcional del 19% en mortalidad coronaria [RR 0,81 (IC95%: 0,76-0,85)] por cada mmol/L de reducción en c-LDL. No se aprecian diferencias en la mortalidad por ACVA [RR 0,91 (IC95%: 0,74-1,11)], ni en la de otras enfermedades vasculares [RR 0,95 (IC95%: 0,90-1,01)]. Estos datos se refieren a una población que incluye pacientes en prevención primaria y secundaria, y de ellos se concluye que la reducción de un 19% en la mortalidad por eventos coronarios se traduce en 14 (IC95%: 9-19) muertes evitadas por cada 1.000 individuos en prevención secundaria con estatinas a dosis bajas moderadas durante 5 años (82).

Dosis altas vs dosis estándar. Los últimos ECA publicados (85;86), en los que se administran dosis altas de estatinas, no muestran un aumento de supervivencia. Así, el estudio Treating to New Targets (TNT), en el que se compara 80 mg de atorvastatina con 10 mg de atorvastatina en 1.001 pacientes con cardiopatía isquémica y unas cifras de c-LDL basales de 98 mg/dl, muestra un RR de muerte de 1,01 (IC95%:0,85-1,19) a los 4,9 años de seguimiento. Las muertes por eventos no cardiovasculares no son mayores en el grupo de atorvastatina 80 mg [HR 1,25 (IC95%:0,99-1,57)] (85). Por su parte, el estudio Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) con 8.888 pacientes en prevención secundaria compara 20 mg de simvastatina con 80 mg de atorvastatina. Este estudio tampoco muestra un aumento de la supervivencia con las dosis altas de estatina [RR 0,98(IC95%:0,85-1,13)] (86). En ninguno de los 2 estudios se observan disminuciones significativas en la mortalidad coronaria.

► **Fibratos.** Un metaanálisis, que incluye 9 ECA realizados con fibratos, no encuentra diferencias en la supervivencia entre el grupo tratamiento y el grupo control [RR 0,96 (IC95%:0,86-1,08)]. Por el contrario, se observa un aumento de la mortalidad no cardiovascular cuando se analizan conjuntamente estudios de prevención primaria y secundaria [RR 1,13 (IC95%: 1,01-1,27)] (152). Hay que tener en cuenta que en esta revisión, los dos estudios con mayor influencia son el Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) (182) realizado con gemfibrozilo y el Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) con bezafibrato (181). En ambos se incluyen pacientes con enfermedad coronaria y cifras de c-HDL bajas (< 40 y < 45 mg/dl) respectivamente.

► **Resinas y Acido nicotínico.** Un metaanálisis muestra un RR de mortalidad para las resinas de 0,56 (IC95%: 0,82-1,82) y de 0,96 (IC95%: 0,86-1,08) para ácido nicotínico (152).

Eventos coronarios e infarto no mortal

▶ **Estatinas.**

Dosis estándar vs placebo. Las RS valoran los eventos coronarios por medio de diferentes variables de resultado: IAM no mortal, revascularización, parada cardíaca, IAM mortal. En todas ellas se muestra un efecto beneficioso de estatinas a dosis bajas-moderadas (82;147;148;169). Así, la RS de Baigent y col. permite observar una reducción del 25% en el IAM no mortal e IAM mortal por cada mmol/L (39 mg/dL) de reducción de c-LDL, acompañada de 30 (IC95%:24-37) eventos evitados por cada 1000 pacientes tratados durante 5 años (82).

Dosis altas de estatina vs dosis estándar. En los ECA realizados con dosis altas de estatinas el TNT (85) e IDEAL (86) podría afirmarse que el descenso de los eventos coronarios se debe al descenso de los IAM no mortales.

- ▶ **Fibratos.** En relación a los fibratos los resultados son contradictorios, de manera que, mientras que 600 mg/d de gemfibrozilo (86) en individuos con cardiopatía isquémica y con cifras de c-HDL \leq 40 mg/dl y c-LDL \leq 140 mg/dl muestra disminuir los IAM mortales y no mortales [RR 0,80 (IC95%: 0,68-0,94); NNT 23], bezafibrato a dosis de 400 mg/d no muestra una reducción significativa de los eventos coronarios (181).

Accidente cerebrovascular

El papel del colesterol y de las c-LDL como factor de riesgo del ACVA es controvertido (164;183;184). Varias RS han abordado este tema evaluando la eficacia de los hipolipemiantes en la prevención secundaria del ACVA. No obstante, hay que señalar que en todos los ECA incluidos en estas revisiones los ACVA son una variable secundaria o forman parte de la variable agregada principal (82;147;169;176;179;185).

▶ **Estatinas.**

Dosis estándar vs placebo. Aunque los resultados son consistentes para demostrar la eficacia de las estatinas en disminuir el total de los eventos cerebrovasculares (mortales y no mortales) en pacientes que han tenido previamente un evento coronario [RR 0,75 (IC95%: 0,65- 0,87)](185), no se ha observado una disminución en la incidencia de ACVA mortales [OR 0,94 (IC95%: 0,78-1,13)], ni en la de ACVA hemorrágicos [OR 0,90 (IC95%: 0,65-1,26)] (176)..

Dosis altas vs dosis estándar. Aunque los resultados en el estudio IDEAL no son estadísticamente significativos, hay que señalar que dosis altas de estatinas (80 mg de atorvastatina) muestran una tendencia a disminuir los ACVA mortales y no mortales (86).

- ▶ **Fibratos.** En relación a los fibratos, ni en el estudio VA-HIT, que utilizó 1200 mg/d de gemfibrozilo en individuos con cardiopatía isquémica y cifras bajas c-LDL y c-HDL, ni en el estudio BIP, que utilizó bezafibrato, se observaron diferencias significativas entre el tratamiento activo y placebo (181).

Variables de resultado compuestas

► Estatinas.

Dosis altas vs dosis estándar. La variable de resultado principal de los últimos ECA realizados con estatinas a dosis altas consiste en una variable agregada. En ambos estudios se muestra una mayor eficacia del tratamiento intensivo con estatinas (85;86). Sin embargo, el porcentaje de efectos adversos (8,1% vs 5,8%) y de abandonos (7,2 vs 5,3%) es mas elevado con altas dosis de estatinas (85). Estos datos coinciden con los del estudio IDEAL, en el que se disminuye la dosis a la mitad al 13% de las personas que toman 80 mg de atorvastatina, y en el que, además, el otro 14% de pacientes abandona el tratamiento (86).

Resumen de la evidencia

1++	Las estatinas en dosis moderadas han demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con cardiopatía isquémica estable a expensas de disminuir la mortalidad de origen coronario, sin que aumente la mortalidad de origen no vascular (82;147;148;152;180).
1+	Dosis altas de estatinas (80 mg de atorvastatina) consiguen disminuir eventos coronarios cuando se comparan con placebo. Sin embargo la terapia intensiva no ha demostrado un beneficio adicional en la supervivencia de los individuos con cardiopatía isquémica estable (85;86;175).
1++	Las estatinas producen una disminución de la incidencia de IAM no mortal en individuos con cardiopatía isquémica (85;86;147).
1++	En pacientes que tienen cardiopatía isquémica, las estatinas reducen los ACVA mortales y no mortales (82;85;86;169;176;179;185)
1++	Los fibratos, las resinas y los derivados del ácido nicotínico no aumentan la supervivencia en pacientes con cardiopatía isquémica(152).
1+	En pacientes con cardiopatía isquémica, con cifras de c-HDL \leq 40 mg/dl y de c-LDL \leq 140mg/dl, 1200mg/d de gemfibrozilo disminuyen los eventos coronarios (IAM mortal e IAM no mortal) y los ACVA mortales y no mortales (182)

Recomendación

A	En pacientes con cardiopatía isquémica se recomienda iniciar el tratamiento con dosis moderadas de estatinas, con independencia de la cifra basal de c-LDL.
B(*) D(**)	En pacientes con cardiopatía isquémica e intolerancia a las estatinas se recomienda bajar la dosis o cambiar a otra estatina. Si persiste la intolerancia utilizar fibratos*. Otras opciones podrían ser ácido nicotínico**, resinas** y/o ezetimiba**.
✓	En aquellas personas con cardiopatía isquémica, en las que no se han conseguido cifras de c-LDL menores de 100 mg/dl se podría aumentar la dosis de estatinas, una vez que se ha informado al paciente de los beneficios y riesgos del tratamiento.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Las guías seleccionadas recomiendan que, en los individuos con síndrome coronario agudo, se inicie de forma precoz el tratamiento con hipolipemiantes, debiéndose ajustar posteriormente la dosis si es preciso. Esta recomendación se refuerza por el hecho de que el inicio del tratamiento durante el ingreso hospitalario, mejora la adherencia a la pauta terapéutica a largo plazo (10).

Para valorar la eficacia de esta recomendación hay que referirse a 4 RS publicadas recientemente que evalúan la eficacia del inicio del tratamiento con estatinas durante los primeros 15 días tras el síndrome coronario agudo y, además, su utilización a dosis altas frente a tratamiento habitual o placebo (175;177;186;187). De estas revisiones hay que destacar 2 estudios por el número de pacientes que incluyen y por la duración del seguimiento. Se trata de los estudios PROVE IT-TIMI 22 (77) y A to Z (87). Los resultados de estas revisiones varían en función de la variable estudiada.

Estos resultados proceden de los dos ensayos antes destacados (PROVE IT-TIMI 22 y A to Z) (77;87), son diferentes y los pacientes incluidos también difieren.

Así, en el estudio A to Z, los participantes tienen más factores de riesgo y la inclusión en el estudio es más precoz y, por otra parte, reciben menos tratamientos definitivos (cirugía y revascularización), por lo que la probabilidad de presentar eventos es mayor. Este estudio compara el inicio precoz en los primeros 5 días con simvastatina 40 mg durante un mes, seguido de simvastatina 80 mg frente a placebo hasta el cuarto mes y mantenimiento con 20 mg/d de simvastatina hasta finalizar el estudio. Aunque se aprecia una tendencia a la disminución de eventos, no se observan diferencias entre ambos grupos en la variable combinada principal (muerte cardiovascular, IAM, reingreso por síndrome coronario agudo o ACVA), ni a los 4 meses ni tampoco a los 2 años con un RR de 0,89 (95%IC:0,76-1,04) y NNT 43 (87).

Por su parte, en el estudio PROVE IT-TIMI 22 se compara la eficacia de 40 mg de pravastatina con la de 80 mg de atorvastatina en los primeros 10 días del ingreso por un síndrome coronario agudo. El resultado compuesto (muerte por cualquier causa o un evento cardiovascular mayor), presenta una tasa de eventos a los 2 años de 22,4% en el grupo atorvastatina y de 26,3 % la pravastatina con HR de 0,84 (IC95%: 0,74-0,95) y un NNT de 28. Esta diferencia comienza a manifestarse a partir del día 30 y se mantiene hasta los 2 años (87).

Aunque los resultados de ambos estudios son aparentemente diferentes, cuando se analizan variables de resultado similares, la reducción de eventos es parecida, aunque las reducciones de c-LDL sean mayores en el estudio PROVE IT-TIMI 22, y los ascensos del c-HDL sean mayores en los pacientes tratados con altas dosis de simvastatina que los obtenidos con altas dosis de atorvastatina.

Variable combinada de resultado

En esta variable de resultado compuesta, que incluye la aparición de muerte, IAM o ACVA, no se observan diferencias entre el inicio precoz e intensivo con estatinas y la práctica habitual a los 4 meses de seguimiento [RR 0,93 (IC95%: 0,81-1,07)] (177;186). A largo plazo, las revisiones analizadas ofrecen resultados consistentes, sin observarse diferencias a favor de la terapia intensiva (175;186).

Mortalidad

El tratamiento intensivo produce una disminución de todas las causas de mortalidad [HR 0,75 (IC95%: 0,61-0,93)] y de la mortalidad cardiovascular [HR 0,76 (IC95%: 0,60-0,98)] a los 2 años de seguimiento (175;187).

Infarto de miocardio

No se observan diferencias en la incidencia de IAM entre ambos grupos.

Resumen de la evidencia	
1++	El tratamiento intensivo con estatinas en individuos con síndrome coronario agudo no disminuye los eventos coronarios ni a los 4 meses (177;186), ni tampoco a los 2 años de seguimiento (175;186).
1++	El tratamiento intensivo produce una disminución de todas las causas de mortalidad y mortalidad cardiovascular a los 2 años de seguimiento (175;187).
Recomendación	
A	Se recomienda que, con independencia de las cifras basales de colesterol total y c-LDL, en los individuos que son dados de alta tras un síndrome coronario agudo se inicie el tratamiento con estatinas con dosis moderadas.

4.2.2. Accidente cerebrovascular

Las estatinas disminuyen la incidencia de ACVA en individuos que tienen cardiopatía isquémica, aunque ninguno de los estudios en los que se evaluaba el ACVA como medida de resultado estaba diseñado específicamente con ese objetivo (82;147;169;176;179). El Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) es el único ECA que evalúa su eficacia en pacientes que han tenido previamente un ACVA o accidente isquémico transitorio (AIT), de origen aterotrombótico y no tienen cardiopatía isquémica, y cuya medida de resultado principal son los ACVA. En este estudio se aleatorizaron 4731 pacientes, con cifras de c-LDL entre 100 y 190 mg/dl, a 80 mg de atorvastatina vs placebo con un seguimiento medio 4,9 años (188).

Previamente, se habían publicado los resultados de un subgrupo de pacientes del estudio Heart Protection Study (HPS) (76). Este subgrupo incluía a 3.280 individuos con un ACVA previo de los cuales 1.820 no tenían ninguna cardiopatía (189).

Por otro lado, recientemente se ha publicado una revisión de 61 estudios observacionales que concluye que no encuentra una asociación independiente entre colesterol y mortalidad por ACVA, especialmente en individuos ancianos y con cifras elevadas de tensión arterial (164).

ACVA mortal y no mortal

En el estudio SPARCL a los 4,9 años de seguimiento, se aprecia una reducción del 16% en la recurrencia de los ACVA [HR 0,84 (IC95%: 0,71-0,99)], así como una disminución de los ACVA mortales [HR 0,57 (IC95%: 0,35-0,95)] (188). En relación al tipo de ACVA, el análisis de este estudio permite establecer que la reducción se produce en los ACVA isquémicos, observándose un aumento de los ACVA hemorrágicos en los pacientes tratados con dosis altas de atorvastatina [HR 1,66 (IC95%: 1,08-2,55)]. Esta tendencia al aumento de los ACVA hemorrágicos también se observa en el análisis de subgrupos del HPS, en el que la incidencia de ACVA hemorrágicos fue mayor en el grupo de simvastatina 40mg (21 eventos vs 11), si bien no se observaron diferencias en el número de ACVA en ambos grupos (10,4% vs 10,5%) (189;190).

Eventos cardiovasculares

De la información aportada por el estudio SPARCL se desprende que la atorvastatina 80 mg produce un mayor beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (muerte coronaria, IAM no mortal y reanimación tras parada cardiaca) que en la reducción de ACVA. Así, habría que tratar 29 pacientes (IC95%: 18-75) durante 5 años para evitar un evento coronario mientras que para evitar un ACVA habría que tratar 46 pacientes (IC95%: 24-243) (188).

Mortalidad

No hay diferencias en la mortalidad global ni en las diferentes causas específicas de muerte analizadas (cáncer, infección, cardiovascular, accidental o violenta) entre el grupo de atorvastatina 80 mg y placebo (188).

¿Hay que plantearse cifras objetivo?

Los únicos datos disponibles son los del estudio SPARCL que consigue descender a 73 mg/dl las cifras de c-LDL en el grupo de atorvastatina 80 mg. Por otro lado, un metaanálisis cuantifica en un 22% la disminución del riesgo de ACVA por cada mmol/L (39 mg/dl) de descenso en las cifras de c-LDL (82).

Por tanto, en pacientes con ACVA de origen aterotrombótico sin cardiopatía isquémica, atorvastatina 80 mg produce más beneficio cardiovascular que neurológico cuando se compara con placebo, observándose un aumento de ACVA hemorrágicos. Por todo, sería necesario disponer de más ensayos clínicos con dosis incluso más bajas de estatina para valorar su eficacia y seguridad en estos pacientes. No hay ensayos clínicos que examinen un tratamiento lipídico dosificado dirigido a los objetivos c-LDL, por lo que no pueden plantearse cifras objetivo de c-LDL a partir de estos estudios.

Resumen de la evidencia

1+	En pacientes con ACVA y sin cardiopatía isquémica, atorvastatina 80 mg produce mayor beneficio que placebo en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (muerte coronaria, IAM no mortal y reanimación tras parada cardíaca) que en la reducción de ACVA (188).
1++	En pacientes con ACVA de origen aterotrombótico y sin cardiopatía isquémica, atorvastatina 80 mg disminuye la recurrencia de ACVA isquémico mientras que se produce un aumento de ACVA hemorrágico (188;189).

Recomendación

B	En pacientes con ictus isquémico de origen aterotrombótico y sin cardiopatía isquémica, se debe iniciar tratamiento con estatinas a dosis moderadas junto con otras recomendaciones sobre estilo de vida. El inicio del tratamiento con estatinas debe ser independiente de la cifra basal de c-LDL.
✓	En aquellos pacientes con un ictus previo en tratamiento con estatinas que no han conseguido cifras de c-LDL < 100 mg/dl, se podría aumentar la dosis de estatinas después de informar al paciente de los beneficios y riesgos del tratamiento.

4.2.3. Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una patología frecuente que afecta a más del 20% de la población mayor de 65 años.

La guía ATP III (8) considera a la EAP como un equivalente de la enfermedad coronaria, proponiendo que su abordaje y los objetivos que nos planteemos con estos pacientes sean los mismos que los de la cardiopatía isquémica.

En relación con las evidencias que sustentan este tipo de recomendación, hay que considerar un análisis de subgrupos del HPS, recientemente publicado (76;192), en el que se incluyen 6.748 individuos con enfermedad vascular periférica y se compara simvastatina 40 mg con placebo. Los pacientes incluidos en el estudio eran de alto RCV y muy evolucionados. Al 33% se les había realizado alguna intervención arterial periférica o angioplastia y al 2% amputación de alguna de las extremidades. Además, el 60% tenían cardiopatía isquémica, el 8% enfermedad cerebrovascular, y el 23% eran diabéticos. En este análisis, simvastatina 40mg redujo los eventos cardiovasculares mayores (IAM no mortal y muerte de origen coronario) [RR 0,78 (IC95%: 0,71-0,85)] y los procesos de revascularización periférica (endarterectomía carotídea, angioplastia no coronaria). Estos resultados son independientes de las cifras basales de CT y c-LDL. Sin embargo, el beneficio de simvastatina en reducir los eventos cardiovasculares mayores no es significativo en los pacientes con EAP sin diabetes ni cardiopatía isquémica ni ACVA [RR 0,86 (IC95%: 0,72-1,03)].

Previamente a este estudio se había publicado un ECA que comparaba 400 mg de bezafibrato con placebo en personas con arteriopatía periférica, sin observarse diferencias en la incidencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular (193).

Resumen de la evidencia

1+	En individuos con enfermedad arterial periférica sintomática y comorbilidad asociada (diabetes, cardiopatía isquémica, ACVA), simvastatina 40 mg produce disminución del IAM no mortal y de las muertes de origen coronario. Este beneficio no es significativo en los pacientes con enfermedad arterial periférica sin otra patología asociada (192).
----	--

Recomendación

B	En los individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada se recomiendan estatinas a dosis moderadas.
----------	--

4.2.3.4. Efectos adversos

Ver apartado 8 y 9.

4.3. Estatinas de elección

La elección de estatinas y de las dosis recomendadas debería basarse en la disponibilidad de estudios con resultados sobre morbilidad cardiovascular, reducción en las cifras de c-LDL, seguridad y coste. Actualmente, simvastatina, lovastatina, pravastatina y atorvastatina cuentan con estudios de morbilidad. A dosis bajas-moderadas, la tolerabilidad y la incidencia de efectos adversos es similar para las distintas estatinas.

No todas las estatinas consiguen las mismas reducciones en las cifras de c-LDL, efecto que depende también de la dosis. Una revisión de 164 ECA estima las reducciones en las cifras de c-LDL partiendo de una concentración media pretratamiento de c-LDL de 186 mg/dl. Estas reducciones son mayores en las personas que presentan concentraciones más altas antes del tratamiento. Así, este metanálisis muestra que una reducción de 61,87 mg/dl en las cifras de LDL-colesterol, que reduce a la mitad el riesgo de enfermedad coronaria tras 2 años de tratamiento, puede ser obtenida con dosis moderadas de estatina (84) (Ver tablas 10 y 11).

Tabla 10. Reducciones absolutas en mg/dl, y relativas en las concentraciones de c-LDL. Modificado de Law y col. (84)

Estatina	10mg	40mg	80mg
Atorvastatina	69,2 (62,6-76) 37%	91,2 (82-100,1) 49%	102,1 (89,3-114,5) 55%
Fluvastatina	28,6 (21,3-36) 15%	50,3 (46-54,5) 27%	61,1 (54,1-68,1) 33%
Lovastatina	39,4 (27,4-51,8) 21%	68,4 (61,9-75) 37%	83,1 (71,9-94) 45%
Pravastatina	36,7 (32,1-41,4) 20%	53,4 (50,7-56,4) 29%	61,9 (56,5-67,3) 33%
Rosuvastatina	80,4 (76,6-84,3) 43%	99 (93,6-104,4) 53%	108,3 (101,7-114,8) 58%
Simvastatina	50,7 (47,2-54,1) 27%	68,8 (64,2-73,5) 37%	77,7 (70,4-84,7) 42%

Es decir, atorvastatina 10 mg, lovastatina 40 mg y simvastatina 40 mg al día producen reducciones en las cifras de colesterol del 35% (84).

Llegados a este punto, hay que considerar que el coste de adquisición es un factor a tener en cuenta a la hora de seleccionar estatinas. Simvastatina tiene un coste de adquisición menor que otras estatinas.

Tabla 11. **Coste envase de estatina a dosis equipotentes**

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina
Dosis (mg)	10	40/80*	40	40	40
Precio (euros)	27,01	22,10/34,78	12,00	29,89	11,58

* El coste de la dosis de fluvastatina 80 mg se corresponde con la formulación de liberación retardada.

Siguiendo este razonamiento, la guía SIGN recomienda simvastatina en caso de necesitar una estatina. En la situación particular de pacientes que estén en tratamiento con fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450, se podría utilizar pravastatina para evitar interacciones (9).

En los ensayos incluidos en la RS de Law y col. atorvastatina y rosuvastatina se prescriben por la mañana mientras que el resto de las estatinas se toman por la noche. En este sentido hay que señalar que en 4 ECA, en los que se comparaba la administración matutina o nocturna de las estatinas, se observaba que por las mañanas se produce una reducción de 0,22 mmol/l (8,5 mg/dl) menor en las cifras de c-LDL que la conseguida mediante la administración nocturna. Este fenómeno puede deberse a que el pico de síntesis de colesterol tiene lugar por la noche y a que las estatinas (excepto rosuvastatina y atorvastatina) tienen una vida media más corta (84).

Por tanto, teniendo en cuenta las dosis de estatinas utilizadas en los ECA de prevención primaria y secundaria (Anexo12, 13 y 14) y a las reducciones conseguidas en las cifras de c-LDL se consideran dosis moderadas de estatinas simvastatina 40 mg, atorvastatina 10-20 mg, pravastatina 40 mg y fluvastatina 40-80 mg.

5. Tratamiento de la hipertrigliceridemia

PREGUNTA PARA RESPONDER

► ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia?

En el tratamiento de la HTG se han utilizado fundamentalmente fibratos y ácido nicotínico. En este sentido hay que señalar que actualmente el ácido nicotínico sólo está disponible mediante fórmula magistral, aunque en unos meses es probable que ya esté comercializado. Por este motivo, y porque son los más eficaces en la disminución de los niveles de TG, los fibratos son los medicamentos que se utilizan con más frecuencia en la hipertrigliceridemia.

- **Fibratos.** En un metaanálisis de estudios realizados con fibratos y ácido nicotínico, los fibratos mostraron una reducción media de los TG del 36% [-70,5 mg/dl (IC95%:-79,7 a -61,22)]. El porcentaje de reducción de los TG dependiendo de los diferentes fibratos fue del 48% para gemfibrozilo, 45% ciprofibrato, 40% fenofibrato y 31% bezafibrato (154).

En lo relativo a la efectividad de los fibratos, hay que señalar que se han utilizado tanto en prevención primaria como secundaria con el fin de disminuir la morbimortalidad coronaria. Sus indicaciones se basan en varios estudios:

En el HHS, estudio de prevención primaria con gemfibrozilo en pacientes hipercolesterolémicos (CT 289) y con niveles medios de TG (TG 175 ± 118), no se observaron diferencias en la mortalidad coronaria ni en la mortalidad total entre el grupo placebo y el grupo tratamiento, aunque sí se obtuvo disminución de IAM no fatal del 37% [RR 0,63 (IC95%:0,43-0,91); NNT 77] en el grupo de tratamiento con gemfibrozilo (144). En este estudio el efecto más importante de gemfibrozilo sobre el perfil lipídico fue la disminución de los TG (34%), produciéndose además un discreto aumento del c-HDL (8%) que se modificó de 47,1 a 51,2 mg/dl. En un análisis post-hoc se observó que el subgrupo que mayor beneficio obtenía del tratamiento con gemfibrozilo se caracterizaba por unos TG elevados (>204 mg/dl) (194).

El estudio VA-HIT, realizado en pacientes con enfermedad coronaria establecida, con TG 160 ± 68 mg/dl, niveles de c-HDL bajos (32 ± 5 mg/dl), y de c-LDL menores de 140 mg/dl (c-LDL 112 ± 23), pudo observarse que el tratamiento con gemfibrozilo consigue

una reducción en eventos coronarios de 22% [RR 0,8 (IC95%: 0,68 a 0,94) NNT 23]. Este descenso se obtuvo a expensas, fundamentalmente, del IAM no fatal (reducción del 22%), con una disminución no significativa de la mortalidad coronaria y total. En este estudio se produjo una disminución en los niveles de TG del 31% así como un aumento del 6% en el c-HDL, sin apreciarse modificación en los niveles de c-LDL (182).

Finalmente, en el estudio BIP, realizado con bezafibrato en población principalmente masculina con antecedentes de enfermedad coronaria, niveles de c-HDL < 45 mg/dl y niveles moderadamente altos de CT y TG, con un seguimiento de 6,2 años, no se obtienen beneficios en el grupo de intervención frente a placebo ni en la variable principal (IAM fatal y no fatal y muerte coronaria), ni en la secundaria (hospitalización por angina inestable, angioplastia, bypass coronario). El único beneficio observado en la variable principal se obtuvo en el subgrupo de pacientes con TG basales altos (>200 mg/d). En este estudio, bezafibrato redujo los niveles de TG en un 21% y aumentó los de c-HDL en un 18% (181).

- ▶ **Ácidos grasos Omega-3.** Otra alternativa al tratamiento de la HTG consiste en la utilización de ácidos grasos omega-3. Un metaanálisis reciente, que incluye 52 ECA, refiere una reducción neta de los TG de 27 mg/dl (IC 95%: 20-33) en el grupo de pacientes que consumían omega-3 en relación a los niveles observados en el grupo placebo. Las dosis utilizadas de omega-3 varió entre 0,045 y 5,9 g/día observándose, además de la disminución de los TG ya señalada, un aumento en los niveles de c-LDL de 6 mg/dl (IC95%:3-8). No obstante, hay que tener en cuenta que los estudios incluidos en este metaanálisis eran heterogéneos en sus resultados con un rango de efectos netos que varió entre una mejoría del 6-60% y un empeoramiento del 6-14% en el perfil lipídico(131).

En definitiva, y aunque los niveles altos de TG como factor de RCV individual no ha sido establecido, la HTG se comporta como un factor de RCV adicional cuando el aumento de los TG coincide con CT/c-HDL > 5 (195;196). De hecho, este grupo de pacientes es el que mayor beneficio obtiene en la reducción de eventos coronarios mediante tratamiento con fibratos (144;181;194).

Por tanto, el abordaje del tratamiento de la HTG va a depender de la etiología, de la magnitud de la elevación de los niveles de TG y del riesgo coronario. Así, ante la presencia de TG elevados, inicialmente se debe descartar causas secundarias de HTG como la obesidad, el consumo excesivo de alcohol, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la enfermedad renal o la hepática, la administración de fármacos (diuréticos, beta-bloqueantes, corticoides, tamoxifeno) (197), así como la presencia de trastornos genéticos (HF, disbetalipoproteinemias) (198) .

Excepto para el riesgo de pancreatitis, que supone unos valores altos de TG, no se ha establecido con precisión cuál es el abordaje más correcto de la HTG, de manera que las diferentes guías y documentos de expertos difieren en su abordaje. Teniendo en cuenta

tanto las recomendaciones de las guías como las consideraciones antes expuestas, se recomienda la siguiente pauta de tratamiento (Anexo 4).

- 1. Ante niveles de TG por encima de 500 mg/dl** se debe iniciar tratamiento con cambios en el estilo de vida: reducción del peso, ejercicio de intensidad moderada, abandono del consumo de alcohol y hábito tabáquico y dieta baja en grasas. Generalmente, el tratamiento mediante el cambio en los estilos de vida provoca una reducción muy importante de los TG (199). El consumo de 2-3 gr/día de omega-3 podría ayudar en la reducción de los TG (131;200). Si no se obtiene respuesta con los cambios en el estilo de vida, debe iniciarse el tratamiento con un fibrato para reducir el riesgo de pancreatitis (201).

Debe tenerse en cuenta que el riesgo de pancreatitis aumenta de forma importante en presencia de valores de TG por encima de 1000 mg/dl, siendo este riesgo muy alto a partir de valores superiores a 1700-1800 mg/dl (202). Esta situación es debida sobre todo a la presencia de quilomicrones en plasma (203).

Cuando los niveles de TG son superiores a 1000 mg/dl se debe establecer una dieta baja en grasas reduciendo el consumo a un 10-15% del consumo total de energía, aumento de la actividad física, cese del consumo de alcohol y comenzar el tratamiento con fibratos (198;201). Deben evitarse, así mismo, los fármacos que pueden aumentar los TG (estrógenos, furosemida, isotretinina, tamoxifeno, beta-bloqueantes).

En el caso de HTG severas en pacientes con Hiperquilomicronemia familiar debido a déficit de lipoprotein lipasa o ApoC-II, además de la restricción en grasas (10-15%) pueden darse TG de cadena media como aporte suplementario de calorías en forma de grasas (204).

Cuando los niveles de TG se sitúan por debajo de 500 mg/dl, la toma de decisiones clínicas debe considerar la situación global del riesgo cardiovascular del paciente:

- 2. Cuando los niveles de TG se sitúan entre 200 y 499 mg/dl con un riesgo coronario menor del 10%**, el tratamiento debe consistir en cambios en el estilo de vida: reducción de peso y aumento de la actividad física, abandono del hábito tabáquico, eliminación o reducción de la ingesta de alcohol a menos de 30 g/día, reducción del consumo de grasa saturada que debe reemplazarse por grasa mono o poliinsaturada. No hay pruebas de que el tratamiento de la HTG aislada, en ausencia de otros factores de riesgo, sirva para prevenir el riesgo de eventos coronarios (39).
- 3. Sin embargo, cuando los niveles de TG se sitúan en esos mismos niveles (200-499 mg/dl) pero se acompañan de un RC >20%**, además de los cambios en el estilo de vida citados anteriormente, hay que tener en cuenta que se trata de pacientes con otros factores de riesgo asociados: niveles de c-HDL bajos, HTA, diabetes, obesidad o tabaquismo, sobre los que es necesario actuar. Es recomendable iniciar en este escenario el tratamiento con estatinas para disminuir el riesgo coronario.

- 4. Con niveles de TG entre 200 y 499 mg/dl y un RC entre el 10 y el 20%,** se debe insistir en los cambios de estilo de vida y valorar la necesidad de tratamiento farmacológico a los 3 meses. En el caso de que el paciente sea diabético, se debe iniciar tratamiento con estatinas.
- 5.** En el caso de pacientes con **enfermedad coronaria y niveles de TG entre 200 y 499 mg/dl,** el tratamiento de elección son las estatinas. Si no se consigue la reducción de triglicéridos mediante cambios en el estilo de vida y estatinas se podría considerar el aumento de la dosis de estatinas o añadir un fibrato.

Finalmente, en el caso de pacientes con HTG con historia familiar de dislipemia o de enfermedad coronaria precoz (antes de los 55 años en los varones o de 65 en las mujeres) debe sospecharse la presencia de una dislipemia genética (Hiperlipidemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia).

Resumen de la evidencia

2++	No hay pruebas para considerar la hipertrigliceridemia como un factor independiente de riesgo cardiovascular (35;39).
2+	La asociación de triglicéridos elevados y c-HDL bajo aumenta el RCV (195;196).
2++	No hay pruebas que sustenten que el tratamiento de la hipertrigliceridemia aislada, en ausencia de otros factores de riesgo, sirva para disminuir la morbimortalidad cardiovascular (39).
1+	En pacientes con hipertrigliceridemia el consumo de 2-3 gr/día de omega-3 produce una reducción neta de los triglicéridos de 27 mg/dl (IC: 95%: 20-33) (200;203).

Recomendación

D	Cuando los niveles de triglicéridos se sitúan por debajo de 500 mg/dl la toma de decisiones clínicas debe considerar la situación global del riesgo cardiovascular del paciente.
D	En los pacientes con niveles de triglicéridos por encima de 200mg/dl se recomienda como primera medida disminuir el peso, aumentar la actividad física y reducir o eliminar el consumo de alcohol.
D	Se recomienda el tratamiento con fibratos cuando los niveles de triglicéridos permanecen por encima 500 mg/dl a pesar de los cambios en el estilo de vida.
D	Los ácidos grasos omega-3 podrían utilizarse como tratamiento de la hipertrigliceridemia de manera co-adyuvante al tratamiento con fibratos.

6. Tratamiento de pacientes con descenso aislado c-HDL

PREGUNTA PARA RESPONDER

- ▶ ¿Hay que tratar con hipolipemiantes a pacientes con descenso aislado de c-HDL?

Los estudios poblacionales han puesto de manifiesto que el c-HDL es un predictor inverso de enfermedad coronaria (205;206). Sin embargo, el riesgo de morir por enfermedad cardiovascular atribuible a niveles de c-HDL bajos en personas con CT normal en comparación con el riesgo que tienen las personas con niveles más altos de c-HDL y CT normal es relativamente pequeño [(4,9 por 10.000 varones-año, RR 1,38 (IC95%:1,06-1,78)]. Además, no se observan diferencias en la mortalidad total entre estos dos grupos de personas (207) .

La guía Neo Zelandesa recomienda terapia combinada o tratamiento con fibratos en pacientes con c-HDL bajo que han sufrido un evento coronario. Recomienda también intervención intensiva sobre el estilo de vida, y probablemente con fibratos, en pacientes con c-HDL bajo, TG elevados y RCV superior al 15% (10). Otras guías también recomiendan valorar la intervención en pacientes con c-HDL (< 40 mg/dl) aunque enfatizan que el objetivo primario del tratamiento deben ser los niveles de c-LDL (8).

Hay que señalar que no hay estudios en la literatura científica que aborden el tratamiento de pacientes con reducción aislada de c-HDL y que, por otra parte, en los ECA realizados con fármacos que aumentan los niveles de c-HDL, la población tenía otras alteraciones lipídicas, por lo que es difícil asumir que el beneficio en la reducción del RCV se deba al ascenso aislado de las c-HDL.

En este mismo sentido, ECA realizados con inhibidores de la enzima transferidora de ésteres de colesterol (CETP) (torcetrapib, anacetrapib), que producen aumentos relevantes de c-HDL junto a una disminución de c-LDL, no han obtenido resultados favorables en morbimortalidad.

Un ECA de reciente publicación realizado en personas entre 45-75 años con historia previa de enfermedad cardiovascular o diabetes tipo 2, comparó torcetrapib (CETP) más atorvastatina con atorvastatina en monoterapia. Se observó un aumento del riesgo de

mortalidad total [RR 1,58 (IC95%: 1,14-2,19) y de eventos cardiovasculares RR 1,25 (IC95%: 1,09-1,44)] en el grupo de torcetrapib/atorvastatina en comparación con atorvastatina sola. Se obtuvo un aumento del 72,1% en las c-HDL y una reducción del 24,9% en las c-LDL (208).

En otros estudios realizados anteriormente, torcetrapib no había conseguido reducir el desarrollo de aterosclerosis en carótidas (209) o en arterias coronarias (210).

Por otra parte, una RS de 31 ECA, diseñada para evaluar el efecto de las c-HDL con eventos clínicos, no encuentra evidencia de que el aumento de los niveles de c-HDL reduzca la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (117).

Como alternativas de intervención hay que destacar que el ejercicio aeróbico, el abandono del tabaco, la pérdida de peso y el consumo moderado de alcohol (30 g/día) han demostrado aumentar los niveles de c-HDL (117). Así mismo, la sustitución de grasa saturada por mono o poli-insaturada reduce la razón c-LDL/c-HDL.

Por lo que se refiere a la modificación de los niveles de c-HDL que se consiguen con los diferentes tipos de terapia hipolipemiente, una RS reciente establece que niacina produce aumentos del 20 al 30%, las estatinas entre el 5 y el 15% y los fibratos del 10-20% (117;154).

Resumen de la evidencia

1+	<p>No hay ECA realizados en pacientes con descenso aislado de c-HDL.</p> <p>El aumento del ejercicio aeróbico, el abandono del tabaco, la pérdida de peso, el consumo de 30 g/día de alcohol y la dieta baja en grasas saturadas aumentan los niveles de c-HDL (117;154).</p>
----	---

Recomendación

A	Para aumentar los niveles de c-HDL se recomienda la realización de ejercicio de intensidad aeróbico de forma regular, reducir el peso en caso de existir obesidad, y en los fumadores, el abandono del tabaco.
✓	Se recomienda no iniciar el tratamiento farmacológico ante cifras aisladas de c-HDL sin tener en cuenta el riesgo coronario según la función de REGICOR.

7. Hiperlipidemia mixta

PREGUNTA PARA RESPONDER

► ¿Cómo tratar una hiperlipidemia mixta?

La hiperlipidemia mixta incluye individuos con cifras elevadas de CT y TG, asociadas en ocasiones a descensos de c-HDL. Aunque como es lógico debe descartarse la presencia de otros trastornos que se acompañan de hiperlipidemia mixta, entre sus posibles causas cabe destacar la Hiperlipidemia familiar combinada (HFC) de carácter hereditario, uno de los trastornos de las lipoproteínas más frecuentes en los pacientes que han tenido una cardiopatía coronaria prematura (44;45).

Debido al mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura que acompaña a la forma hereditaria de estas alteraciones lipídicas y a un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular en los familiares de primer grado [RR 1,7 (IC95%:1,1-2,7)], antes de iniciar el tratamiento es necesario realizar una historia de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y/o de alteraciones lipídicas. Si fueran positivos, estos pacientes pueden considerarse como pacientes con alto RCV (44).

No hay ECA con estatinas ni fibratos realizados en población con hiperlipidemia mixta que valoren resultados como mortalidad y eventos cardiovasculares. En un ECA en pacientes con hiperlipidemia mixta que compara la eficacia de 10 mg de atorvastatina con fenofibrato, puede observarse que atorvastatina produce reducciones mayores en las cifras de c-LDL, si bien fenofibrato consigue descender los TG y aumentar la c-HDL (211). En cualquier caso, las estatinas han demostrado ser eficaces en reducir los eventos cardiovasculares en otras poblaciones de alto riesgo (ver prevención primaria y secundaria).

Por otra parte, recientemente se han publicado numerosos ECA en pacientes con hiperlipidemia mixta en los que se asocian estatinas y fibratos con el objetivo de reducir tanto las cifras de c-LDL como de TG y aumentar las c-HDL. Sin embargo, son estudios con cortos periodos de seguimientos y no evalúan resultados como mortalidad y eventos coronarios. Además, hay que señalar que esta asociación está relacionada con un mayor número de efectos adversos fundamentalmente cuando se asocia una estatina con gemfibrozilo (211-213).

Síntesis de la evidencia

2+	La hiperlipidemia familiar de carácter hereditario implica un riesgo aumentado de enfermedad coronaria prematura y de mortalidad cardiovascular [RR 1,7 (IC95%: 1,1-2,7)] (44;45).
----	--

Recomendación

- ✓ Debido al mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura de las formas hereditarias de la hiperlipidemia mixta, antes de iniciar el tratamiento, se debería realizar una historia de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y de alteraciones lipídicas. Si fuera positiva, estos pacientes pueden considerarse de alto riesgo cardiovascular.

- ✓ Ante un paciente en prevención primaria con hiperlipidemia mixta que no refiere antecedentes familiares, se debe calcular el riesgo coronario según la ecuación del proyecto REGICOR. El objetivo fundamental del tratamiento debe ser reducir el riesgo coronario.

8. Indicaciones del tratamiento farmacológico combinado

PREGUNTA PARA RESPONDER

► ¿Cuáles son las indicaciones del tratamiento hipolipemiante combinado?

8.1 Terapia combinada estatina y fibrato

No hay ECA que hayan evaluado el efecto de la terapia combinada de estatina/fibrato en la reducción de eventos cardiovasculares, por lo que no es posible conocer su efecto en estas variables clínicas.

Varios ensayos han observado que la terapia combinada estatina/fibratos mejora el perfil lipídico en comparación con ambos fármacos en monoterapia (211-214).

El riesgo de rabdomiolisis asociado al tratamiento con estatinas en combinación con fibratos es mayor que el correspondiente a ambos tipos de fármaco cuando se administran de forma aislada (215). Aunque en el análisis de los datos combinados de 36 ECA con gemfibrozilo asociado a una estatina no se observó ningún caso de rabdomiolisis ni fallo renal, estudios de series de casos refieren una mayor incidencia de rabdomiolisis asociada a la combinación de estatina y gemfibrozilo que al tratamiento aislado con estatina (61;216;217) .

La prevalencia de miopatía, definida como mialgia con elevación de creatinfosfoquinasa (CPK) por encima de 10 veces del límite superior de la normalidad en este grupo de pacientes, fue del 0,12%, desarrollando mialgia y otros síntomas musculares (debilidad). Además se observaron elevaciones de CPK superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad en el 2,1 % de los pacientes y aumentos de transaminasas por encima de 3 veces del límite superior de la normalidad en el 3,2 % de los mismos.

Respecto a la diferencia en la incidencia de rabdomiolisis en la asociación de estatinas con fenofibrato o gemfibrozilo, en informes de casos se ha observado una mayor incidencia de rabdomiolisis cuando el fibrato es gemfibrozilo que cuando es fenofibrato el que se asocia a la estatina. Esta incidencia sería unas 15 veces mayor con gemfibrozilo que con fenofibrato (217;218).

8.2. Terapia combinada estatina y ezetimiba

Ezetimiba es una molécula de reciente introducción inhibidora de la absorción de colesterol a nivel intestinal. En las guías seleccionadas es considerada como una medicación que, asociada a estatinas, puede ayudar en la disminución de c-LDL en pacientes en los que es difícil conseguir una reducción adecuada con dosis altas de estatinas, o en aquellos que son intolerantes a altas dosis de estatinas. También se considera su utilización en el tratamiento de hiperlipemias genéticas severas.

Numerosos ECA han evaluado la utilización de ezetimiba en combinación con estatinas para conseguir una mayor reducción de los niveles de c-LDL en pacientes hipercolesterolémicos y/o con enfermedad coronaria. Según se ha demostrado en estos estudios, la asociación de ezetimiba a estatinas produce una reducción considerable de los niveles de c-LDL (88;157;219-232). Se estima que ezetimiba utilizada en monoterapia consigue reducciones del 18% en los niveles de c-LDL. La reducción adicional que se consigue al añadir ezetimiba a una estatina varía del 13% al 25% dependiendo de los estudios. No obstante, estos estudios son de corta duración, entre 6 y 12 semanas, y no han evaluado variables de resultado clínico.

Aunque la combinación ezetimiba/estatina ha sido bien tolerada, en algunos estudios se ha observado una mayor frecuencia en el aumento de los niveles de GPT en comparación con estatina sola o placebo. Estas elevaciones, en la mayor parte de las ocasiones son leves y no requieren el abandono del tratamiento. No obstante, hay que tener en cuenta que la intervención con ezetimiba/estatina no ha superado en la mayoría de los estudios las 12 semanas de tratamiento (221;232).

En un ensayo de 48 semanas de duración, rediseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la combinación de ezetimiba, se observó que el 19% y 17% de los pacientes en los grupos ezetimiba/simvastatina y placebo/simvastatina respectivamente, tuvieron efectos adversos relacionados con el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, no observándose alteraciones en los parámetros bioquímicos (GOT, GPT, CPK) en ninguno de los dos grupos durante el seguimiento. No se presentaron casos de rabdomiolisis (233).

En cualquier caso, debe insistirse en que la duración limitada de los estudios no permite conocer el perfil de seguridad de la asociación de ezetimiba/estatina a largo plazo.

8.3. Terapia combinada ezetimiba y fibrato

También se ha utilizado la asociación de ezetimiba-fibrato en pacientes con hiperlipidemia mixta. La adicción de ezetimiba 10mg a fenofibrato 160 mg produce una reducción

adicional del c-LDL del 14%-15% [reducción del c-LDL del 22% (20,3-23,7)] y del 12%-14% en no-HDL (230).

En el estudio de McKenney y col. (230), que comparó la utilización de fenofibrato 160 mg frente a fenofibrato 160 mg/ezetimiba 10 mg durante un periodo de seguimiento de 48 semanas, no se presentaron casos de miopatía o elevaciones de CPK por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en ninguno de los dos grupos. El aumento de los valores de GOT o GPT fue similar en ambos grupos. Finalmente, el total de efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron del 16,1% y 13,8% en el grupo de fenofibrato y fenofibrato/ezetimiba respectivamente, observándose un aumento de la creatinina por encima de 1,5 mg/dl en aproximadamente un 10% en ambos grupos.

8.4. Terapia combinada estatina y resina

No hay estudios de terapia combinada frente a monoterapia que evalúen variables clínicas de morbimortalidad.

Numerosos estudios analizan las modificaciones en los perfiles lipídicos debidos a este tipo de asociaciones. Así, la adición de colestipol o colestiramina a una estatina proporciona una reducción adicional del 7% al 20% de c-LDL (234;235) La combinación de bajas dosis de resinas (secuestradores de ácidos biliares) y estatinas puede producir una reducción de los niveles de c-LDL mayor o igual que altas dosis de cualquiera de los dos fármacos usados en monoterapia (236;237).

La terapia combinada de colestiramina y fluvastatina consigue reducciones de hasta un 44% (± 15) en los niveles de c-LDL (235). La adición de colesevelam a atorvastatina produce una reducción adicional del 10% (38% con atorvastatina 10mg y 48% con atorvastatina10+colesevelam 3,8g) (234).

En cuanto a la tolerancia del tratamiento con resinas asociadas a estatinas, los resultados de los estudios no son concordantes. Mientras en un ECA de 24 meses de duración, que utilizaba pravastatina con colestiramina, se obtuvo una incidencia de efectos adversos gastrointestinales del 45% con una tasa de abandonos del 47% (237), otros estudios no han observado efectos adversos importantes (238;239).

Resumen de la evidencia

1+	<p>La terapia combinada de estatina más fibrato mejora el perfil lipídico en comparación con ambos fármacos en monoterapia (211-214).</p> <p>No hay ECA que hayan evaluado el efecto de la terapia combinada de estatina más fibrato en la reducción de eventos cardiovasculares.</p>
2++	<p>La combinación de estatina con fibratos se asocia a un mayor riesgo de aparición de rabdomiolisis en comparación con estatinas en monoterapia (61;216).</p>
1+	<p>La asociación de estatina y resinas en dosis bajas produce la misma reducción de los niveles de c-LDL que dosis altas de cada una de ellas por separado (237;237).</p>
1+	<p>La asociación de estatina y ezetimiba consigue reducciones del 13 al 25% en las cifras de c-LDL. El tiempo máximo de seguimiento de estos estudios es de 12 semanas (157;219-227;229;231;232).</p>
1+	<p>No se conoce el perfil de seguridad a largo plazo de la asociación ezetimiba y estatina. En el único estudio realizado a 48 semanas no se observan efectos adversos importantes (233).</p>
1+	<p>En estudios a corto plazo (12 semanas), la asociación de fibrato y ezetimiba consigue una reducción adicional del c-LDL del 14-15% y del 12-14% en no-HDL en comparación con fenofibrato en monoterapia (230).</p>
1+	<p>No se conoce el perfil de seguridad a largo plazo de la asociación ezetimiba y fibrato. En un estudio realizado a 48 semanas, hubo un 16,1% y 13,8% de efectos adversos en el grupo de fenofibrato y fenofibrato/ezetimiba respectivamente (230).</p>
3	<p>Fenofibrato en combinación con estatinas se asocia a un menor riesgo de rabdomiolisis que gemfibrozilo (217;218).</p>

Recomendación

✓	<p>En los pacientes en los que es necesaria la combinación de 2 fármacos se pueden asociar estatinas y resinas de intercambio iónico en dosis bajas y, en caso de intolerancia a las mismas, ezetimiba.</p>
---	---

D	Cuando sea necesaria la combinación de estatinas con fibratos, se recomienda la utilización de fenofibrato.
✓	Se valorará el tratamiento combinado en : <ul style="list-style-type: none">• Hipercolesterolemias familiares en los que no se consiguen controles adecuados con un fármaco.• Circunstancialmente, en pacientes con hiperlipidemias mixtas de origen familiar.

9. Efectos adversos del tratamiento farmacológico

9.1 Estatinas

Las guías analizadas coinciden en señalar el bajo riesgo de efectos secundarios de las estatinas en monoterapia, produciéndose una elevación de las transaminasas que varía del 1% al 1,9%. El riesgo de miopatía, con CPK >10 veces el límite superior de la normalidad es cercano a 1/1000 sujetos en tratamiento con estatinas. El riesgo de rabdomiolisis es aún más bajo (1/10.000 por año de exposición a las estatinas) (8-11). Algunas estatinas (lovastatina, atorvastatina y simvastatina) se metabolizan por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y el uso concomitante de otros potentes inhibidores de esta enzima (agentes antimicóticos azoles, inhibidores de la proteasa, macrólidos, verapamilo, amiodarona, diltiazem, zumo de pomelo) puede aumentar los niveles plasmáticos de las estatinas y aumentar así el riesgo de efectos adversos como rabdomiolisis (9).

En un metaanálisis de 18 ECA que incluye 71.108 personas, cuyo objetivo era recoger los datos de efectos adversos encontrados en estos ensayos, se observó que el tratamiento con estatinas aumentaba el riesgo de cualquier efecto adverso en un 39% [OR 1,4 (IC95%: 1,09-1,80); NNH197] en comparación con placebo. Al comparar las diferentes estatinas entre sí se encontró un mayor riesgo de efectos adversos con atorvastatina y un menor riesgo con fluvastatina [OR 0,28 (IC95%: 0,18-0,44)] (atorvastatina > simvastatina = pravastatina > fluvastatina). Los efectos adversos más frecuentes fueron mialgia, miopatía, y elevaciones de CPK y de transaminasas. La mayoría no fueron graves y revirtieron al suspender el tratamiento. Los autores concluyen que tratando a 1.000 pacientes con una estatina, se puede esperar que ocurran 5 efectos adversos (240) .

En cualquier caso, hay que tener en cuenta, que los participantes en los ECA son pacientes seleccionados en los que se minimiza el uso de medicación concomitante que afecte el metabolismo de las estatinas, lo que podría infravalorar la frecuencia de efectos adversos cuando sus resultados se extrapolan a la población general.

- ▶ **Riesgo de cáncer:** Varios metaanálisis han estudiado la asociación de estatinas y riesgo de cáncer. Estos estudios, que incluyen dosis moderadas de estatinas, no han encontrado diferencias significativas en la incidencia y mortalidad por cáncer entre estatinas y placebo en un periodo de seguimiento de 2 a 5 años [OR 1,01 (IC95%:

0,93-1,09]] (82;241;242). Sin embargo, debido a que los efectos carcinogénicos no son inmediatos, incluso con un periodo de latencia corto (3-4 años), sería difícil identificar un aumento del riesgo de cáncer en metaanálisis con estudios de sólo 5 años de seguimiento (243).

En un metaanálisis reciente de 12 ECA, aunque no se encuentra asociación entre el uso de pravastatina y cáncer [RR 1,06 (IC95%:0,99-1,13)], se observa que la edad de los participantes del estudio modifica significativamente esta asociación. Así, el riesgo de cáncer es mayor a edades superiores a 75 años (244). En este sentido, otro metaanálisis de 18 ECA que incluyó 31.633 mayores de 60 años, señala que el RR de cáncer en los sujetos tratados con estatinas es un 6% mayor que en los sujetos que tomaban placebo [RR 1,06 (IC95%:0,95-1,18)], no siendo esta diferencia significativa (245).

- ▶ **Riesgo de rabdomiolisis** La terminología para definir la toxicidad muscular es muy heterogénea, variando de un estudio a otro. En un esfuerzo de homogenización de términos se ha definido la miopatía como dolor muscular, hipersensibilidad o debilidad muscular asociado con elevación anormal en CPK > 10 veces el límite superior de la normalidad. La rabdomiolisis correspondería a una forma más severa de afectación muscular con elevación de CPK por encima de 10 veces del límite superior de la normalidad asociada a afectación renal, aunque en algunos casos se utilizan los dos términos para referirse a un mismo proceso (64). La rabdomiolisis es un efecto secundario potencial de las estatinas, de aparición poco frecuente, y similar entre las diferentes estatinas (61;82;216;246;247). En los casos de rabdomiolisis asociados al uso de atorvastatina, simvastatina y lovastatina, el 60% de los pacientes estaban tomando concomitantemente algún medicamento que inhibía la isoenzima CYP3A4 de la vía de metabolización de estas estatinas (diltiazem, verapamilo, inhibidores de la proteasa como ritonavir, ciclosporina, macrólidos, antifúngicos azólicos). Los casos de rabdomiolisis fatal, por otra parte, son extremadamente raros en pacientes en tratamiento con estatinas, con una tasa aproximada de 0,15 muertes por cada millón de prescripciones (66).
- ▶ **Mialgia.** La mialgia, definida como dolor muscular, es un efecto adverso de relativa frecuencia asociado a la toma de estatinas. Aunque se trata de un efecto raramente informado en los ECA (de 1% a 5%) puede suponer hasta un 25% de todos los efectos adversos relacionados con el uso de estatinas. La aparición de mialgia obliga a la determinación de la CPK y a la valoración de daño renal (246).
- ▶ **Elevación de enzimas hepáticas y fallo hepático.** El tratamiento con estatinas puede producir un aumento de las enzimas hepáticas, apreciándose un aumento por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad, aproximadamente en el 1% de los pacientes (61;62;245;248). La mayoría de estos estudios están realizados con dosis bajas-

moderadas de estatinas, lo que apoya la seguridad de estos fármacos. Por lo que se refiere al fallo hepático asociado al consumo de estatinas, cabe señalar que es un efecto secundario de muy baja incidencia (61;62). De hecho, se estima que el riesgo de fallo hepático atribuible a estatinas es de 0,5/100.000 personas-año, incidencia no mayor que el riesgo de fallo hepático de la población general que no toma estatinas.

- Dosis altas de estatinas.** La frecuencia de aparición de síntomas musculares es mayor cuando se aumenta la dosis de estatinas, de forma que si se duplica las dosis máximas aconsejadas (simvastatina 160 mg, pravastatina 80-160 mg) se provocan tasas de daño muscular inaceptables (66). Así, según un metaanálisis reciente que incluye los 4 ECA principales con terapia intensiva, las dosis altas de estatinas en comparación con dosis moderadas aumentan el riesgo de efectos secundarios [OR 1,44 (IC 95%: 1,33-1,55)]. Se observa un efecto adverso por cada 30 pacientes tratados (NNH). La terapia intensiva se asocia también a una mayor probabilidad de efectos adversos que requieren la interrupción del tratamiento [OR 1,28 (IC 95%: 1,18-1,39)], [NNH: 47 (IC95%: 35-69)]. La elevación de GOT o GPT por encima de tres veces el límite superior normal sucede con mayor frecuencia con terapia intensiva que con la moderada [OR 4,48 (IC95%: 3,27-6,16)]; [NNH 86 (IC95%:71-106)]. De la misma forma, la elevación de CPK por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad se produce con más frecuencia en los pacientes que reciben dosis intensivas en relación a quienes reciben dosis moderadas [OR 9,97 (IC95%:1,28-77,92)] [NNH 1.534 (IC95%: 890-5.528)], aunque el riesgo de rabdomiolisis no difiere significativamente en ambos grupos (249). En esta línea se sitúan los resultados del ensayo A to Z, en el que se produjeron 9 (0,4%) casos de miopatía (elevación de CPK por encima de diez veces el límite superior normal asociada a síntomas musculares) en el grupo asignado a simvastatina 80 mg, mientras que no se observaron casos en los pacientes que recibieron dosis de simvastatina de 20-40 mg, lo que apoya el uso de dosis bajas-moderadas de estatinas (87) .

Resumen de la evidencia

1++	Las estatinas a dosis bajas-moderadas han demostrado ser fármacos seguros con efectos adversos escasos y de poca gravedad (61;82;240;246;248).
1++	Las dosis altas de estatinas están asociadas a mayor número de efectos adversos que, aunque en la mayoría de los casos, no son graves, provocan un aumento en el abandono del tratamiento (249).
1++	El tratamiento con estatinas no se asocia a una mayor incidencia de cáncer aunque en personas > 75 años podría haber un aumento del riesgo (82;241;242;244).

9.2. Fibratos

Aunque los fibratos pueden ocasionar efectos adversos graves, generalmente son fármacos bien tolerados. Así, un metaanálisis que incluye 53 ECA con fibratos observó sólo una mayor incidencia de síntomas gastrointestinales en relación con el tratamiento con fibratos [RR 1,37 (IC95%: 1,10-1,70)] (154).

- Fibratos y función renal.** Se ha documentado una elevación de las cifras de creatinina sin que haya afectación en el filtrado glomerular (173;250-252). Por tanto, si se observa un aumento clínicamente significativo de los niveles de creatinina en pacientes en tratamiento con fibratos, se debería descartar otras causas, monitorizar los valores de función renal y si persiste el aumento de creatinina, valorar la interrupción del tratamiento.

Hay que señalar que es necesario monitorizar la función renal si los fibratos se utilizan asociados a fármacos como la metformina, que requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Esto es debido a que el aclaramiento renal de los fibratos disminuye en los pacientes con insuficiencia renal por lo que, en estos casos, deben de utilizarse con precaución (250).

Pequeños estudios retrospectivos han encontrado que fenofibrato y bezafibrato aumentan más los niveles de creatinina que gemfibrozilo (250), aunque en un análisis de subgrupos de pacientes con IRC del estudio VA-HIT también se observó un ligero aumento de creatinina (252).

- Colelitiasis.** En el estudio CDP pudo apreciarse que los pacientes tratados con clofibrato tenían una mayor incidencia de colelitiasis que los sujetos asignados al grupo control (3% vs 1,3%) respectivamente (153). Sin embargo, en los estudios con gemfibrozilo (144;182), fenofibrato (173) o bezafibrato (181) no se ha observado mayor incidencia de enfermedad de vesícula biliar.
- Miopatía.** También se ha asociado a los fibratos, tanto en monoterapia como asociados a estatinas, un mayor riesgo de miopatía, aunque la presentación de este problema es muy poco frecuente. Así, en un estudio de cohortes retrospectivo (215) con más de 20.000 pacientes en tratamiento con fibratos (gemfibrozilo y fenofibrato), la incidencia media de rhabdomiolisis fue de 2,82/10.000 personas-año (IC 95%: 0,58-8,24). En cualquier caso, los fibratos en monoterapia se asocian a un riesgo de miopatía 5,5 veces mayor que el asociado a las estatinas en monoterapia. Por otra parte, en un estudio de informes de casos declarados a la FDA desde 1969, los efectos adversos relacionados con gemfibrozilo fueron más frecuentes que con fenofibrato [OR 1,24 (IC95%: 1,15-1,34)]. La tasa de rhabdomiolisis asociada a

gemfibrozilo fue 10 veces mayor que la asociada a fenofibrato, aunque gran parte de esta diferencia se deba al aumento del riesgo en los pacientes que tomaban concomitantemente gemfibrozilo con estatinas.

- ▶ **Mortalidad.** Los fibratos han demostrado reducir el IAM no mortal, pero en algunos estudios, especialmente en aquellos que han utilizado clofibrato se ha observado un aumento de la mortalidad cardiovascular y total (145). En el estudio WHO (145) efectuado sobre 5000 sujetos sin enfermedad coronaria que fueron tratados con clofibrato durante 5 años, se observó un aumento del 36% de la mortalidad debido a causas no cardiovasculares en el grupo de clofibrato. Este exceso de mortalidad se debió a un aumento de las neoplasias gastrointestinales, complicaciones tras colecistectomía y pancreatitis. No se ha observado, sin embargo, diferencias significativas en la mortalidad total en otros estudios realizados con gemfibrozilo (144;182), fenofibrato (173) o bezafibrato (181) entre el grupo activo y el grupo placebo.
- ▶ **Otros efectos adversos.** En el estudio FIELD, los pacientes asignados a fenofibrato tuvieron mayor riesgo de pancreatitis que placebo (0,5% vs 0,8%; $p=0,031$). También se observó un pequeño aumento del riesgo de embolismo pulmonar asociado a fenofibrato 0,7% en grupo placebo vs 1,1% con fenofibrato, $p=0,022$ (173).

Resumen de la evidencia

1+	Clofibrato se asocia a un aumento de mortalidad no cardiovascular. También se asocia a aumento del riesgo de colelitiasis y colescistectomía (153). Los fibratos, en ocasiones, se asocian a elevaciones moderadas de creatinina (173;215;250;251).
3	En la insuficiencia renal crónica la excreción renal de gemfibrozilo es la que menos se altera (251).

Recomendación

D	Se deberá valorar la suspensión del tratamiento con fibratos si se produce un aumento sostenido de los niveles de creatinina.
D	En pacientes con insuficiencia renal en los que sea necesario el tratamiento con fibratos, debería utilizarse gemfibrozilo de primera elección.

9.3 Resinas

Aunque las resinas (colestiramina y colestipol) no se asocian con toxicidad sistémica, habitualmente inducen efectos gastrointestinales desagradables como estreñimiento, dispepsia, flatulencia y eructos (8;236). Debido a su baja palatabilidad, el 41% (IC95%: 38-44%) de los pacientes abandona el tratamiento al año (253).

En el ECA LRC-CPPT, en el que se administró colestiramina durante 7 años a pacientes con niveles elevados de colesterol, se observó un mayor número de eventos gastrointestinales (sobre todo, estreñimiento y pirosis) en el primer año en el grupo tratado con colestiramina (68% vs 43%), aunque esta diferencia desapareció al finalizar el estudio. Así mismo, se produjo un mayor número de intervenciones quirúrgicas o procedimientos en el sistema nervioso en el grupo colestiramina que en placebo (40 vs 23), debido a mayores intervenciones lumbares (19 vs 9) y a descompresiones del túnel carpiano (7 vs 1). También se realizaron más operaciones por litiasis vesical en el grupo de colestiramina (36 vs 25), aunque esta diferencia no fue significativa. Finalmente, es importante señalar que al finalizar el estudio, el 27% de los hombres en tratamiento con colestiramina estaban tomando menos de 2 g/día, a pesar de que la dosis objetivo eran 24 g/día (146).

Estudios hechos con muy pocos pacientes han observado que la colestiramina y el colestipol pueden disminuir la absorción de determinados fármacos (diuréticos tiazídicos, fusosemida, espironolactona, diltiazem, antidepresivos tricíclicos, corticoides, digoxina, raloxifeno, loperamida y vitamina K), debido a su unión con los mismos a nivel intestinal (254-259). Por este motivo se recomienda tomar estos fármacos 1 hora antes o 4 horas después de tomar las resinas de intercambio iónico (8). Finalmente, hay que señalar que las resinas tienden a aumentar los TG, por lo que están contraindicadas en personas con TG>400mg/dl.

Resumen de la evidencia

1+	Los efectos adversos más frecuentes de las resinas son las alteraciones gastrointestinales, sobre todo estreñimiento y pirosis (146;253).
3	Las resinas pueden interferir en la absorción de determinados fármacos. (diuréticos tiazídicos, fusosemida, espironolactona, diltiazem antidepresivos tricíclicos, corticoides, digoxina, raloxifeno, loperamida y vitamina K) (253-259).

(continúa)

(continuación)

Recomendación	
D	Las resinas se deben evitar en pacientes con estreñimiento o alteraciones intestinales.
D	Si se toma otra medicación concomitante con las resinas de intercambio iónico, se deben administrar una hora antes o 4 horas después de la administración de las resinas.

9.4. Niacina

Varios metaanálisis analizan los efectos adversos asociados al tratamiento con niacina (154;260). El efecto adverso documentado con mayor frecuencia en los pacientes en tratamiento con niacina y la principal razón para abandonar el mismo es el sofoco [RR 7 (IC95%: 3,98-12,26)]. También se observan otros efectos adversos como los gastrointestinales [RR 1,57 (IC95%: 1,05-2,34)], reacciones cutáneas [RR 2,71 (IC95%: 1,48-4,97)], y síntomas musculares [RR 2,87 (IC95%: 0,49-16,91)]. Se produce hepatotoxicidad en el 2,1% de los sujetos que reciben niacina [RR 3,15 (IC95%: 1,85-7,85)] y aumentos de la glucemia [RR 3,04 (IC95%: 1,28-7,21)].

Resumen de la evidencia	
1++	Los efectos adversos más frecuentes de la niacina son los sofocos, aunque también provocan alteraciones gastrointestinales, reacciones cutáneas y síntomas musculares (154;260).

9.4. Ezetimiba

La ezetimiba se ha empleado en monoterapia con el objetivo de mejorar el perfil lipídico de las personas con hiperlipemias.

En varios ECA de corta duración (12 semanas) en los que se comparó ezetimiba 10 mg versus placebo, se observó una disminución del c-LDL del 18% con un ligero aumento del 1-2% de c-HDL (261;262). Durante el tratamiento se observó un cambio medio para los valores de GPT y GOT de 1-2 mU/ml mayor con ezetimiba que con placebo, con <1% de los pacientes con cifras de GOT o GPT >3 veces el límite superior de la normalidad (262). No se observaron diferencias en valores de CPK. Sin embargo, el corto periodo de seguimiento de los estudios no permite conocer el perfil de seguridad a largo plazo (263;264).

10. Valoración inicial y seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Cuál es la actitud en el seguimiento de un paciente en tratamiento con hipolipemiantes?
- ▶ ¿Cuáles son los criterios de derivación a la atención especializada?

10.1. Periodicidad de los perfiles lipídicos

Las guías (ATPIII, ICSI, New Zealand), al objeto de valorar la consecución de los objetivos del tratamiento farmacológico una vez instaurado el mismo, recomiendan control de perfil lipídico a las 6-12 semanas y posteriormente cada 8-12 semanas hasta alcanzar los objetivos. Después será suficiente un control cada 6-12 meses. Las GPC, revisiones sistemáticas y artículos de revisión consultados, no recogen la necesidad de realización de otras pruebas, como por ejemplo un ECG, cuya necesidad va a depender de la existencia de otros factores de RCV o patología asociada (61-66).

10.2. Evaluación inicial de pruebas analíticas

Para definir las recomendaciones en este aspecto, además de las guías seleccionadas, se han utilizado dos revisiones y varios documentos de expertos (8-11;66;265;266) .

- ▶ **Estatinas** Los documentos consultados recomiendan realizar una determinación de transaminasas antes de comenzar el tratamiento con estatinas (8-11;63). Si se observase una alteración de los niveles de estas enzimas es necesario investigar la causa antes de iniciar el tratamiento (63) .

La determinación de los niveles de CPK antes de iniciar tratamiento con estatinas, debe realizarse en los pacientes que tienen alto riesgo de toxicidad muscular (personas

mayores, disfunción hepática o bien cuando se utilizan en combinación con otro fármaco que aumenten la miotoxicidad* (8;63;66). Esta determinación no es necesaria en el resto de los pacientes (63).

Si el nivel de CPK supera en 5 veces el límite superior de la normalidad, no se debe iniciar tratamiento con estatinas (265).

- ▶ **Fibratos** Las diferentes guías recomiendan realizar una determinación de GOT/GPT y de creatinina plasmática antes de iniciar el tratamiento con fibratos (8-11). Debe tenerse en cuenta que, aunque en raras ocasiones, los fibratos pueden asociarse a elevaciones moderadas de creatinina y por ello deben utilizarse con cautela en pacientes con disfunción renal (250).

Como en el caso de las estatinas, antes de iniciar el tratamiento con fibratos, se aconseja la determinación de CPK en los pacientes que tienen alto riesgo de toxicidad muscular (personas mayores, disfunción hepática o bien cuando se utilizan en combinación con otro fármaco que aumenten la miotoxicidad*), pero no es necesario en el resto de los pacientes (250).

Por último, las guías recomiendan evaluar la presencia de colelitiasis o de síntomas abdominales antes de iniciar el tratamiento con fibratos (8). Si el paciente tuviera síntomas de colelitiasis, se recomienda investigar su presencia antes de iniciar tratamiento con fibratos, ya que los fibratos pueden aumentar el índice de saturación del colesterol en la bilis y aumentar en consecuencia el riesgo de colelitiasis. En caso de colelitiasis debe considerarse no iniciar un tratamiento con fibratos o la interrupción del mismo si la litiasis se detecta en un paciente que ya está en tratamiento (250).

- ▶ **Resinas.** Las guías no aconsejan la determinación de pruebas analíticas iniciales debido a su baja toxicidad sistémica. No obstante, se recomienda valorar la presencia de síntomas como el estreñimiento, flatulencia, hinchazón o molestias abdominales antes de iniciar el tratamiento (8).

* Antifúngicos azólicos, macrolidos, inhibidores de la proteasa, Diltiazem, Verapamilo.

Recomendación

- D** Antes del inicio del tratamiento farmacológico se recomienda realizar dos determinaciones del perfil lipídico. Tras tratamiento farmacológico, se recomienda un primer control a las 8-12 semanas y luego anualmente con valoración del riesgo coronario en prevención primaria. En prevención secundaria una vez conseguido el control adecuado se recomienda una analítica anual.
- D** Antes del inicio del tratamiento con estatinas o fibratos deben determinarse los valores de GOT/GPT. Si sus valores están elevados, se recomienda investigar la causa antes del comienzo del tratamiento.
- B** No es necesario realizar determinación de la CPK antes de iniciar el tratamiento con estatinas o fibratos en pacientes asintomáticos.
- D** En los pacientes que comiencen tratamiento con estatinas o fibratos, debe considerarse la determinación de los valores de CPK al inicio del tratamiento en aquellas personas que refieren síntomas musculares inexplicables y en aquellos que tienen alto riesgo de toxicidad muscular (personas mayores, disfunción hepática o ante combinaciones farmacológicas potencialmente miotóxicas).
- D** Si el valor de CPK es mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas.
- D** Previamente al inicio del tratamiento con fibratos debe determinarse los valores de GOT, GPT, creatinina y valorar la presencia de colelitiasis.

10.3. Periodicidad de pruebas analíticas en el seguimiento del tratamiento farmacológico

- ▶ **Estatinas.** Las guías seleccionadas recomiendan la realización de una nueva determinación de transaminasas a las 8-12 semanas del inicio del tratamiento con estatinas (8-11;63). Posteriormente, la mayoría de las guías recomiendan determinaciones anuales de transaminasas en caso de que la función hepática sea estable en los anteriores controles (8;10;11;65).

En caso de encontrar unos niveles de transaminasas elevados por debajo de 3 veces el límite superior de la normalidad en sujetos asintomáticos, no es necesario discontinuar el tratamiento. Si los niveles de transaminasas superan en 3 veces este límite, deben repetirse las determinaciones analíticas y si los valores persisten elevados es necesario descartar otras patologías. Si la causa es el tratamiento con estatinas, se puede disminuir la dosis y en el caso de que persista la elevación, a pesar de haber disminuido la dosis de estatina, debe valorarse la necesidad de suspender el tratamiento (63).

Aunque los efectos adversos hepáticos severos de las estatinas son raros hay que prestar especial atención en caso de que el paciente presente ictericia, malestar, fatiga o letargia ya que pueden significar una señal de toxicidad hepática. En el caso de sospecha de daño hepático se debe suspender el tratamiento con estatinas. El test bioquímico más indicado en caso de toxicidad para detectar lesión hepática, en ausencia de obstrucción biliar, es la bilirrubina fraccionada (62;63).

En los pacientes asintomáticos no es necesaria la medición de los niveles de CPK durante el tratamiento con estatinas, debido a que un aumento clínicamente relevante de CPK es raro y pueden observarse elevaciones de esta enzima relacionadas con el ejercicio u otras causas hepáticas. Sin embargo, debido a los potenciales efectos adversos musculares asociados a la terapia con estatinas, los grupos de expertos recomiendan interrogar sobre síntomas musculares como mialgia, debilidad o calambres musculares a los pacientes en tratamiento con estatinas. Ante la presencia de síntomas musculares se debe hacer una determinación de CPK para estimar si existe daño muscular y facilitar la decisión acerca del mantenimiento del tratamiento. En caso de elevaciones de CPK por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad debe suspenderse el fármaco (63;66).

Asimismo, al iniciar un tratamiento con estatinas se debe informar y aconsejar a los pacientes que soliciten consejo médico en caso de presentar mialgia, debilidad, calambres u otros síntomas musculares.

Hay que señalar que el riesgo de rhabdomiolisis es bajo y similar con pravastatina, simvastatina y atorvastatina (82;215).

No se considera necesario monitorizar la función renal ni la existencia de proteinuria (63) (Anexo 5).

Recomendación

- D** Una vez iniciado el tratamiento con estatinas, se recomienda realizar una determinación de transaminasas a las 8-12 semanas.
- D** Se recomienda realizar una determinación anual de transaminasas en pacientes en tratamiento con estatinas. En caso de elevaciones de las transaminasas por encima de 3 veces los límites superiores de la normalidad se aconseja disminuir las dosis de estatina y si persistiera la elevación valorar la suspensión del tratamiento.
- D** Debe informarse a los pacientes de la posibilidad de que se presenten síntomas musculares asociados al tratamiento y de la necesidad de solicitar consejo médico ante la aparición de estos.
- D** Ante la aparición de síntomas musculares, debe solicitarse una determinación de creatinquinasa. En caso de elevaciones de CPK >10 veces el límite superior de la normalidad se debe interrumpir el tratamiento con estatinas.

- ▶ **Fibratos.** Alguna de las guías seleccionadas recomiendan la realización de una nueva determinación de los niveles de transaminasas a las 8-12 semanas de iniciado el tratamiento con fibratos (8;11).

Una revisión sobre la seguridad de los fibratos no considera necesaria la monitorización rutinaria de creatinina, salvo que el paciente tome metformina o estatina. Si se observase un aumento de la creatinina por encima de 1,4 mg/dl en mujeres o de 1,5 mg/dl en hombres se debe suspender el tratamiento.

En relación con la CPK, las guías seleccionadas recomiendan su determinación en pacientes que tienen riesgo alto de toxicidad muscular, pero no es necesario en otros pacientes. No se considera necesario medir la CPK en pacientes asintomáticos (8;11).

Como en el caso de las estatinas, se debe interrogar al paciente sobre síntomas musculares. En el caso de referirse la presencia de síntomas musculares en el curso

del tratamiento con fibratos, se debe realizar una determinación de CPK para valorar si existe daño muscular. En los pacientes que presentan síntomas musculares intolerables con o sin CPK elevada, se debe suspender el tratamiento con fibratos. De la misma forma debe suspenderse el tratamiento ante elevaciones de la CPK por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (250).

Finalmente, hay que señalar que los fibratos potencian la acción de la terapia anticoagulante por lo que debe de monitorizarse el INR al administrar un fibrato a un paciente anticoagulado (Anexo 17).

Recomendación

- D** Se recomienda la realización de una determinación de los valores de GOT y GPT a las 8-12 semanas de iniciado el tratamiento con fibratos y después anualmente.
- D** Durante el seguimiento, no es necesaria la determinación de creatinina sérica de forma rutinaria.
- D** Se aconseja la determinación de los valores séricos de creatinina en pacientes en tratamiento con fibratos que toman otros fármacos como metformina y estatinas. Si se produce una elevación de la creatinina sérica (por encima de 1,5 mg/dl en hombres y de 1,4 mg/dl en mujeres), se recomienda suspender el tratamiento con fibratos.
- D** Debe de informarse a los pacientes de la posibilidad de que se presenten síntomas musculares asociados al tratamiento y de la necesidad de solicitar consejo médico ante la aparición de éstos. En caso de elevaciones de CPK >10 veces el límite superior de la normalidad se debe interrumpir el tratamiento con fibratos.

11. Criterios de derivación

Las GPC seleccionadas no responden de forma específica a esta pregunta. Tampoco se han encontrado publicaciones que aborden de manera directa o indirecta esta pregunta. Por ello, la recomendación de derivación de un paciente a una unidad de lípidos o al correspondiente especialista de segundo nivel se ha establecido por consenso entre los miembros del grupo teniendo también en cuenta las recomendaciones de otros grupos de trabajo.

Recomendación



Se recomienda recurrir a una unidad de lípidos o en su defecto al especialista de 2º nivel de asistencia ante:

- la sospecha de hipercolesterolemia familiar
- hiperlipidemias genéticas graves con perfiles lipídicos anormalmente elevados (CT > 400 o c-LDL > 260 mg/dl o TG > 1000 mg/dl)
- la necesidad de añadir un tercer fármaco
- aparición efectos adversos que requieran intervención especializada

12. Hipercolesterolemia en niños

PREGUNTAS PARA RESPONDER

- ▶ ¿Cuándo solicitar el perfil lipídico?
- ▶ ¿Cuáles son los niveles y cifras objetivo?
- ▶ ¿Qué medidas terapéuticas se pueden adoptar?

12.1. Cribado

La comprobación de que la arteriosclerosis comienza en edades tempranas, y la posible tendencia a mantener los niveles lipídicos de la infancia en el mismo rango o percentil durante la vida adulta, hace atractiva la idea de recomendar un cribado en edades tempranas (267) .

La mayoría de las guías, basándose en recomendaciones de consenso, aconsejan realizar una determinación de colesterol en niños mayores de 2 años con historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (familiar varón de primer grado con historia de evento coronario antes de los 55 años o de los 65 años en el caso de las mujeres) o en el caso de que el niño tenga un progenitor con una cifra de CT superior a 240 mg/dl (268;269). La guía ICSI recomienda el cribado cuando uno de los progenitores tenga cifras de colesterol >300 mg/dl (11).

Sin embargo, el cribado selectivo (niños con antecedentes familiares de primer grado con enfermedad cardiovascular temprana o un progenitor con colesterol >240 mg/dl) comparado con el cribado poblacional no muestran beneficios importantes para el diagnóstico de la dislipemia (coeficientes de probabilidad positivo (CP+) de 1,38 para detectar niveles elevados de c-LDL) (270).

Por otro lado hay que considerar varias cuestiones para establecer la utilidad del cribado del colesterol en los niños:

- ▶ ¿El cribado de la hipercolesterolemia realizado en la edad pediátrica es capaz de reducir o retrasar la incidencia de la enfermedad coronaria en la edad adulta?

- ▶ ¿El tratamiento de la hipercolesterolemia en la edad pediátrica disminuye la incidencia de eventos coronarios en la edad adulta?
- ▶ ¿El niño con hipercolesterolemia seguirá teniendo hipercolesterolemia en la edad adulta?
- ▶ ¿A qué edad debe realizarse el cribado en la infancia/adolescencia?
- 1. ¿El cribado de la hipercolesterolemia realizado en la edad pediátrica es capaz de reducir o retrasar la incidencia de la enfermedad coronaria en la edad adulta?

Una RS no encuentra estudios que evalúen la eficacia del cribado de la dislipemia en niños y adolescentes para reducir la incidencia de eventos coronarios en la edad adulta o retrasar su aparición (271).

- 2. ¿El tratamiento de la hipercolesterolemia en la edad pediátrica disminuye la incidencia de eventos coronarios en la edad adulta?

Una RS señala que no hay estudios que evalúen si el hecho de tratar las dislipemias (mediante fármacos, dieta o ejercicio) en la infancia/adolescencia contribuya a disminuir en la edad adulta la incidencia de dislipemia o la aparición de eventos cardiovascular (271).

- 3. ¿El niño con hipercolesterolemia seguirá teniendo hipercolesterolemia en la edad adulta?

Estudios de cohortes incluidos en una RS muestran que aproximadamente un 40 o 50% de los niños con niveles elevados de colesterol seguirán teniendo niveles altos a los 4-15 años de seguimiento (271).

- 4. ¿A qué edad debe realizarse el cribado en la infancia/adolescencia?

Hay autores que señalan que la evolución de los niveles de colesterol durante la infancia y adolescencia no sigue un modelo lineal sino que presenta un modelo curvilíneo, lo cual dificultaría aún más establecer una edad idónea para la realización del cribado que se correlacione con el nivel de colesterol en el adulto (272). No existen estudios que aborden la frecuencia y edad óptima para el cribado del colesterol en la infancia y adolescencia (271).

La ausencia de datos que relacionen los niveles de colesterol en la infancia y adolescencia con la enfermedad cardiovascular en la edad adulta, y la insuficiente evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de la hipercolesterolemia a esta edad, haría necesario identificar a individuos con alto RCV y no sólo los que tienen hiperlipemia (273). Sin embargo, varios estudios diagnósticos de buena calidad que evalúan la historia familiar como prueba diagnóstica para la hipercolesterolemia no demuestran beneficios del cribado selectivo frente al cribado poblacional (271).

Resumen de la evidencia

1++	No existen estudios disponibles sobre la eficacia del cribado del colesterol en niños y adolescentes en retrasar el comienzo y reducir la incidencia de eventos coronarios en la edad adulta (271).
4 (ED)	<p>El cribado selectivo (niños con antecedentes familiares de primer grado con enfermedad cardiovascular temprana o colesterol >240 mg/dl) comparado con el cribado poblacional no ofrece beneficios importantes para el diagnóstico de la dislipemia [coeficientes de probabilidad positivo (CP+) de 1,38 para detectar niveles elevados de c-LDL] (270).</p> <p>No existen estudios que establezcan la edad óptima para el cribado del colesterol en la infancia y adolescencia.</p>

Recomendación

A	No se recomienda el cribado poblacional del colesterol en la infancia y adolescencia.
✓	Se recomienda realizar cribado del colesterol a partir de los 10 años a niños con un familiar de primer grado con hipercolesterolemia familiar monogénica.

12.2. Niveles y cifras objetivo

La dislipemia está definida por una prueba de laboratorio y unos criterios estadísticos (271). Harían falta estudios poblacionales para cada territorio para poder determinar los valores lipídicos de la población infantil y adolescente que se encuentran dentro de la normalidad, ya que los niveles sanguíneos de colesterol varían geográficamente (268).

Las actuales recomendaciones se basan en niveles de lípidos obtenidos del Lipid Research Clinics (LRC) Prevalence Study (146;271;268). Según estos datos, el percentil 95 correspondería a 200mg/dl de colesterol total y 130 mg/dl de c-LDL. Datos más recientes aportan unos niveles en el percentil 95 de 216 mg/dl para el CT y 152 mg/dl para el c-LDL (274). Estos valores varían con la edad, género (las niñas tienen niveles más altos) y la raza (271).

A nivel estatal, el estudio RICARDIN analizó la variabilidad de las cifras de colesterol entre los niños y adolescentes de las diferentes provincias del estado español. Por ejemplo, el c-HDL medido en Bizkaia es significativamente más alto que en Madrid, 66,5 mg/dl (SD16) frente a 57,8 mg/dl (SD23) y, en general, son inferiores a una revisión internacional (272). Estas diferencias, junto con la tendencia curvilínea ascendente-descendente hacen, más difícil establecer un nivel único aceptable o alto en niños, ya que se podría sobreestimar o infraestimar la proporción de valores de colesterol alto según la edad que se escogiera (275).

En una reciente RS de estudios transversales el 22,2% (IC95%:7,6-36,8) de las niñas y el 20,5% (IC95%:10-31,3) de los niños escolares tenían un CT por encima de 200mg/dl (276).

Debido a la falta de evidencia de la utilidad del cribado del colesterol en la infancia para retrasar el inicio o evitar la enfermedad coronaria en el adulto, a la dificultad de establecer un nivel único a partir del cual establecer un diagnóstico de hipercolesterolemia, y a las variaciones geográficas en los niveles de colesterol, la determinación de los niveles lipídicos en la infancia sólo estaría justificada en niños y adolescentes con familiares de primer grado con diagnóstico de HF establecida, adoptando para ello valores de CT o c-LDL superiores al percentil 95 correspondiente a la zona geográfica, edad, sexo y raza.

Resumen de la evidencia

3

Los niveles de colesterol total y c-LDL varían entre las diferentes cohortes dependiendo de la situación geográfica, edad y sexo (271).

12.3. Tratamiento

Tratamiento dietético

- ▶ **Hipercolesterolemia familiar.** La RS de la USPSTF que incluía 5 ECA que evaluaron el tratamiento dietético en niños con HF o HF combinada, observó una reducción de los niveles de CT (7,4%-11%) y de c-LDL (10%-14%) (271).

En otra RS de ECA realizados entre niños y adultos con HF, no se encontraron diferencias a corto plazo entre la dieta reductora de colesterol y otras dietas con relación al perfil lipídico. Los estudios no aportaron resultados a largo plazo (277).

- ▶ **Hipercolesterolemia poligénica.** En población general de niños y adolescentes se han realizado varios estudios con intervención dietética, ninguno de los cuales evalúa resultados clínicos como eventos cardiovasculares y mortalidad.

En un ECA realizado en niños entre 8 y 10 años durante un periodo de seguimiento de 3 años, en el que se sometió al grupo de tratamiento a una dieta restrictiva en grasa total, colesterol y ácidos grasos saturados, se observaron escasas diferencias con el grupo control en términos de reducción de colesterol y c-LDL, a pesar del seguimiento intensivo que se hace del grupo tratamiento con sesiones semanales inicialmente, cada dos semanas posteriormente y visitas a domicilio durante los primeros 6 meses, y posteriormente con sesiones 4-6 veces al año hasta el final del estudio. Además, esta diferencia entre los dos grupos no fue significativa a los 5 y 7 años de seguimiento (278).

Por otra parte, los resultados y las intervenciones de los estudios sobre dieta (incluidos tanto los realizados en niños y adolescentes con HF como no familiar), son difícilmente extrapolables a nuestro medio, con unos hábitos alimenticios diferentes (no hay estudios realizados con la dieta mediterránea). Estos estudios incluyen, además, las intervenciones sobre otros factores como el ejercicio.

Tratamiento farmacológico

Hipercolesterolemia familiar

- ▶ **Estatinas:** Todos los estudios con tratamiento farmacológico hipolipemiente en la infancia y adolescencia se han realizado en pacientes con HF. En una RS en la que se incluyeron 6 ECA con una duración entre 12 y 104 semanas realizados sobre niños menores de 18 años con HF, se observó una disminución del CT del 23% (IC95%: 19-23), c-LDL: 30% (IC95%: 24-36) y una ligera elevación de los niveles de c-HDL 3,64%

(IC95%: 1,33-5,94). Debido a la limitación de la duración a 2 años como máximo de los estudios incluidos y a la improbabilidad de aparición de eventos cardiovasculares en la edad de la población incluida, no se evalúan variables clínicas. Aunque no se observaron diferencias entre los dos grupos (control y tratamiento) en relación a los efectos secundarios, si se observó en dos de los estudios una diferencia significativa en los niveles de dehidroepiandrosterona sulfato entre el grupo estatinas y placebo. Estos cambios no tuvieron repercusión clínica, pero el corto seguimiento de los estudios no hace posible conocer los efectos a largo plazo sobre la maduración sexual, el crecimiento o los efectos adversos hepáticos o musculares en los niños en tratamiento con estatinas (210).

Por otra parte, en otros estudios no controlados, las estatinas se asociaron a elevaciones de las enzimas hepáticas y CPK (271).

- ▶ **Resinas de intercambio iónico** (colestiramina, colestipol). Los estudios realizados con colestiramina y colestipol han demostrado disminuir el CT y el c-LDL sin producir cambios en c-HDL y TG. El principal problema son las molestias gastrointestinales (flatulencia y estreñimiento) y la mala palatabilidad que conlleva en muchos casos al abandono del tratamiento o a la utilización de dosis subóptimas (271;279).
- ▶ **Hipercolesterolemia no familiar.** No hay estudios que evalúen la intervención farmacológica en niños con hipercolesterolemia en población general (271).

Tratamiento no farmacológico: actividad física

- ▶ **Hipercolesterolemia familiar.** No hay estudios que evalúen el ejercicio para disminuir los niveles de colesterol de niños con HF (271).
- ▶ **Hipercolesterolemia no familiar.** Hay 6 estudios que evalúan el ejercicio en niños con niveles de colesterol elevados. En la mayoría de los casos, la actividad física forma parte de una intervención compleja (271). Los estudios no demuestran cambios, o estos son mínimos, en los niveles lipídicos en comparación con el grupo control. Sólo un estudio mostró mejoras discretas de los niveles de TG en el grupo de ejercicio en comparación con el control, sin diferencias en el resto de los marcadores lipídicos entre ambos grupos (280).

Resumen de la evidencia

1++	<p>Las estatinas reducen el colesterol total y c-LDL en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar (210).</p> <p>No se conoce el efecto a largo plazo del tratamiento con estatinas sobre el crecimiento, maduración sexual, función hepática y muscular en los niños.</p> <p>No hay evidencia sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia no monogénica.</p>
1++	<p>No se conoce el efecto de la dieta reductora de colesterol sobre el CT en los niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar (277).</p>
1+	<p>No hay evidencia de que el tratamiento dietético en población general infantil reduzca los niveles de CT y c-LDL (278).</p>

Recomendación

D	<p>En los niños con hipercolesterolemia, sin historia familiar de dislipemias monogénicas, se aconseja una dieta mediterránea, realización de actividad física y mantener un peso adecuado.</p>
----------	---

13. Difusión e implementación

La estrategia prevista para la implementación de esta guía consta de las siguientes fases.

Para desplegar e implementar las recomendaciones contenidas en la guía, es necesario diseñar una estrategia que tenga en cuenta los contenidos de la misma y cual es el entorno en el que va a ser difundida.

Por otra parte, es necesario reflexionar sobre el tipo de estrategias de implementación sobre las que disponemos de pruebas acerca de su efectividad. En este sentido, la bibliografía aconseja estrategias multi-enfoque por ser las que pueden conseguir mayor nivel de seguimiento de las recomendaciones.

La GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de RCV tiene como usuarios potenciales a los profesionales de Atención Primaria y otros que aborden este problema en el medio extrahospitalario. Por ello será necesario desarrollar:

- ▶ Difusión adecuada de la guía en sus dos formatos:
 - Formato reducido: distribución de este formato impreso de forma individualizada a todos los profesionales de AP y otros usuarios potenciales de la Guía.
 - Formato reducido y versión completa que pueda descargarse en formato digital desde la intranet de Osakidetza/Svs y desde los sitios web de las Sociedades que apoyan las recomendaciones de la guía.
- ▶ Presentación de la guía en los consejos técnicos de las comarcas sanitarias.
- ▶ Sesiones de discusión entre pares, de las recomendaciones con el liderazgo de los autores de la guía.
- ▶ Talleres específicos para la prescripción de estatinas en función del RCV.
- ▶ Mesas de discusión en las reuniones científicas de las sociedades científicas.

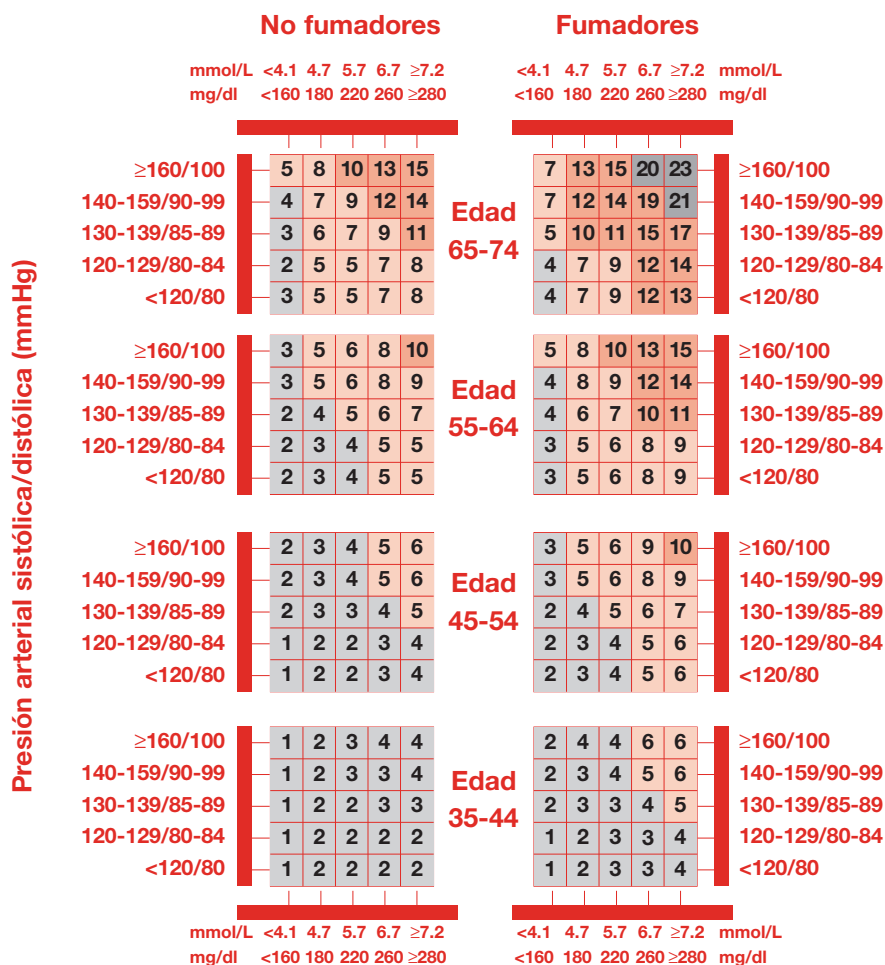
The background is a solid red color. Overlaid on this are several large, semi-transparent geometric shapes in a lighter shade of red or orange. These shapes include a large circle on the right side, a large square on the left side, and several other irregular polygons and curved shapes scattered across the page. In the bottom right corner, the word "ANEXOS" is written in a bold, white, sans-serif font. The text is contained within a white-outlined rounded rectangle that has a slight drop shadow, making it stand out from the background.

ANEXOS

1. Tablas de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario

Tablas de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario en hombres

HOMBRES



Colesterol

Si el colesterol de HDL <35 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 1,5

Si el colesterol de HDL >60 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 0,5

Colesterol

Riesgo a 10 años

Muy alto	>39%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	<5%

Tablas de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario en mujeres

MUJERES

No fumadoras

Fumadoras

Presión arterial sistólica/distólica (mmHg)

		mmol/L					mmol/L							
		<4.1	4.7	5.7	6.7	≥7.2	<4.1	4.7	5.7	6.7	≥7.2	mmol/L		
		mg/dl					mg/dl							
		<160	180	220	260	≥280	<160	180	220	260	≥280	mg/dl		
Edad 65-74	≥160/100	5	6	8	8	10	6	8	10	10	12	≥160/100		
	140-159/90-99	4	5	6	6	8	5	7	8	8	11	140-159/90-99		
	130-139/85-89	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	130-139/85-89		
	120-129/80-84	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	120-129/80-84		
	<120/80	2	3	3	3	4	3	3	4	4	5	<120/80		
Edad 55-64	≥160/100	5	6	8	8	10	6	8	10	10	13	≥160/100		
	140-159/90-99	4	5	6	6	8	5	7	8	8	11	140-159/90-99		
	130-139/85-89	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	130-139/85-89		
	120-129/80-84	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	120-129/80-84		
	<120/80	2	3	3	3	4	3	3	4	4	5	<120/80		
Edad 45-54	≥160/100	3	4	5	5	7	4	5	6	7	9	≥160/100		
	140-159/90-99	3	3	4	4	5	4	4	5	5	7	140-159/90-99		
	130-139/85-89	2	3	3	3	4	3	4	4	4	6	130-139/85-89		
	120-129/80-84	2	3	3	3	4	3	4	4	4	6	120-129/80-84		
	<120/80	2	2	2	2	3	2	2	3	3	4	<120/80		
Edad 35-44	≥160/100	2	1	2	2	3	2	2	2	3	3	≥160/100		
	140-159/90-99	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	140-159/90-99		
	130-139/85-89	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	130-139/85-89		
	120-129/80-84	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	120-129/80-84		
	<120/80	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<120/80		
		mmol/L					mmol/L							
		mg/dl					mg/dl							
		<160	180	220	260	≥280	<160	180	220	260	≥280			
		Colesterol					Colesterol							

Si el colesterol de HDL < 35 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 1,5

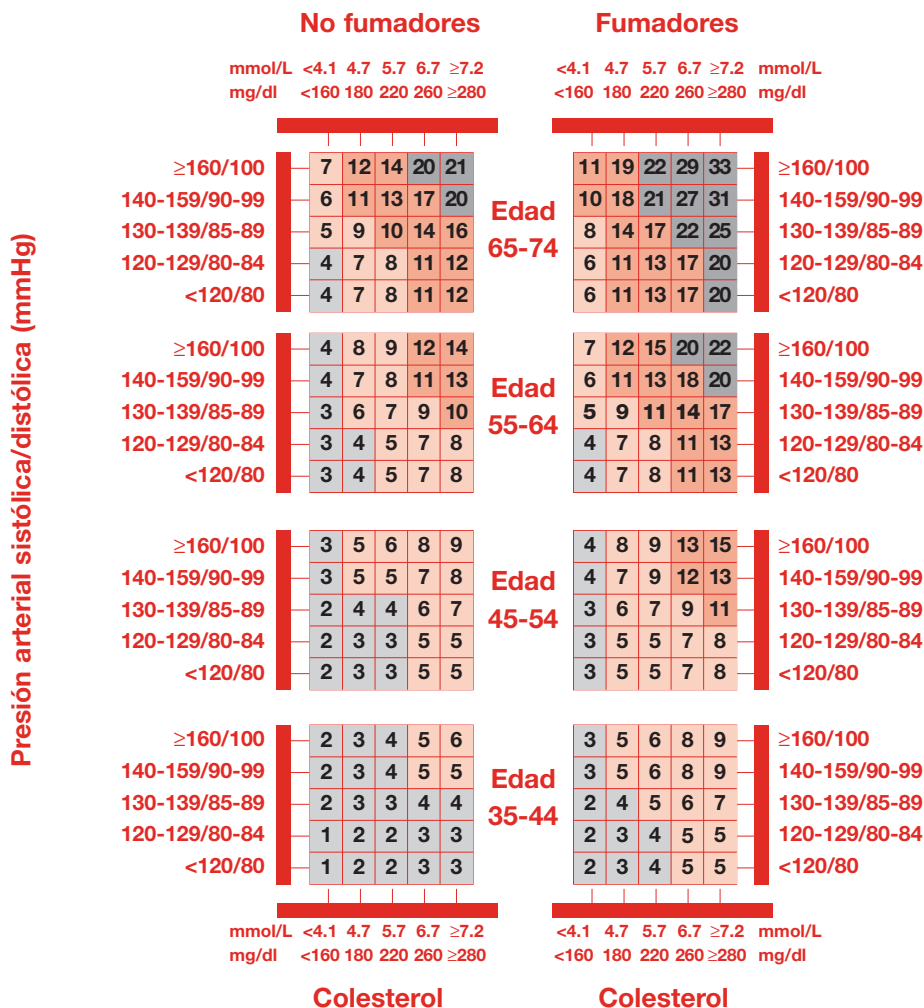
Si el colesterol de HDL > 60 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 0,5

Riesgo a 10 años

Muy alto	>39%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	<5%

Tablas de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario en hombres diabéticos

HOMBRES DIABÉTICOS



Si el colesterol de HDL < 35 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 1,5

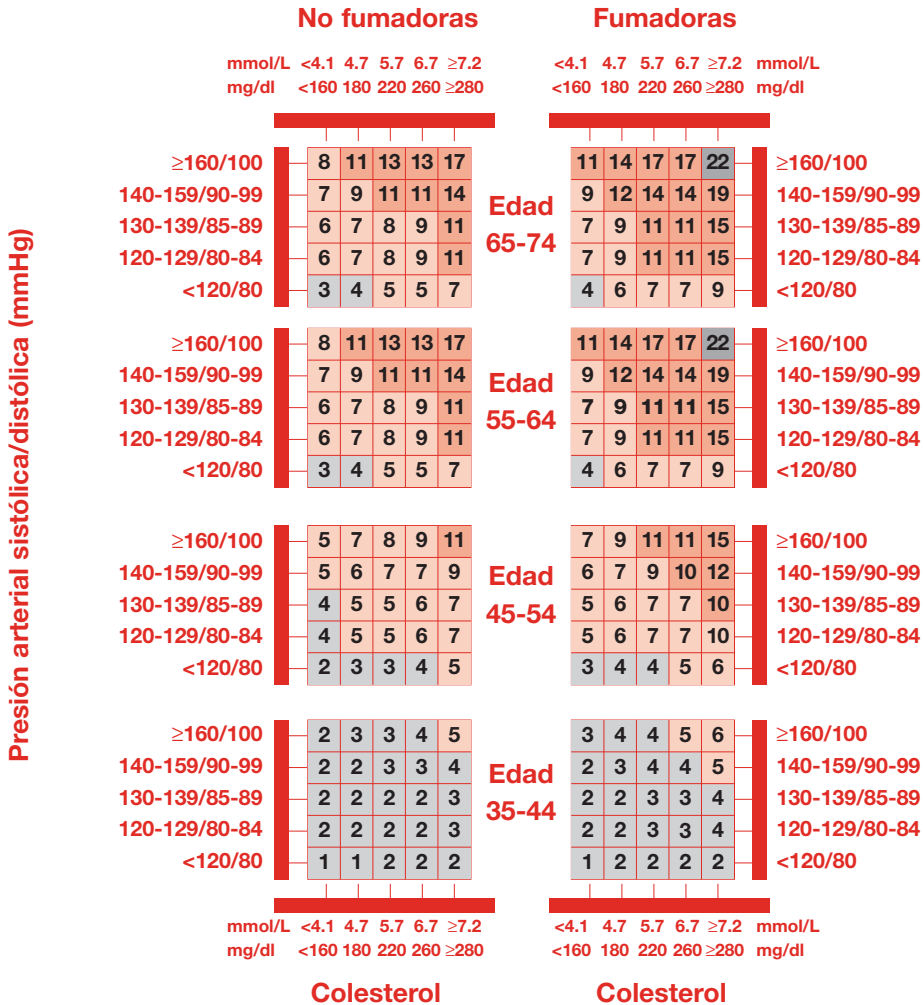
Si el colesterol de HDL > 60 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 0,5

Riesgo a 10 años

Muy alto	>39%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	<5%

Tablas de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario en mujeres diabéticas

MUJERES DIABÉTICAS



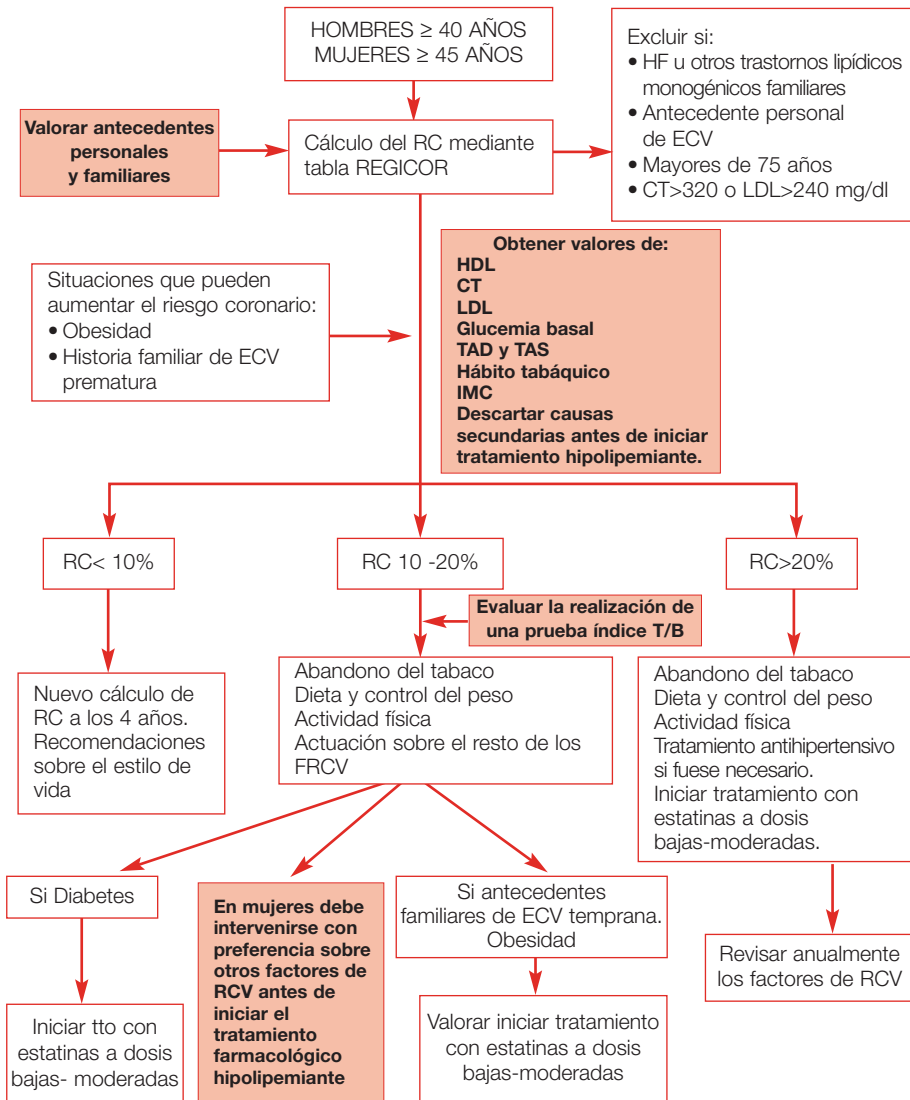
Si el colesterol de HDL < 35 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 1,5

Si el colesterol de HDL > 60 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 0,5

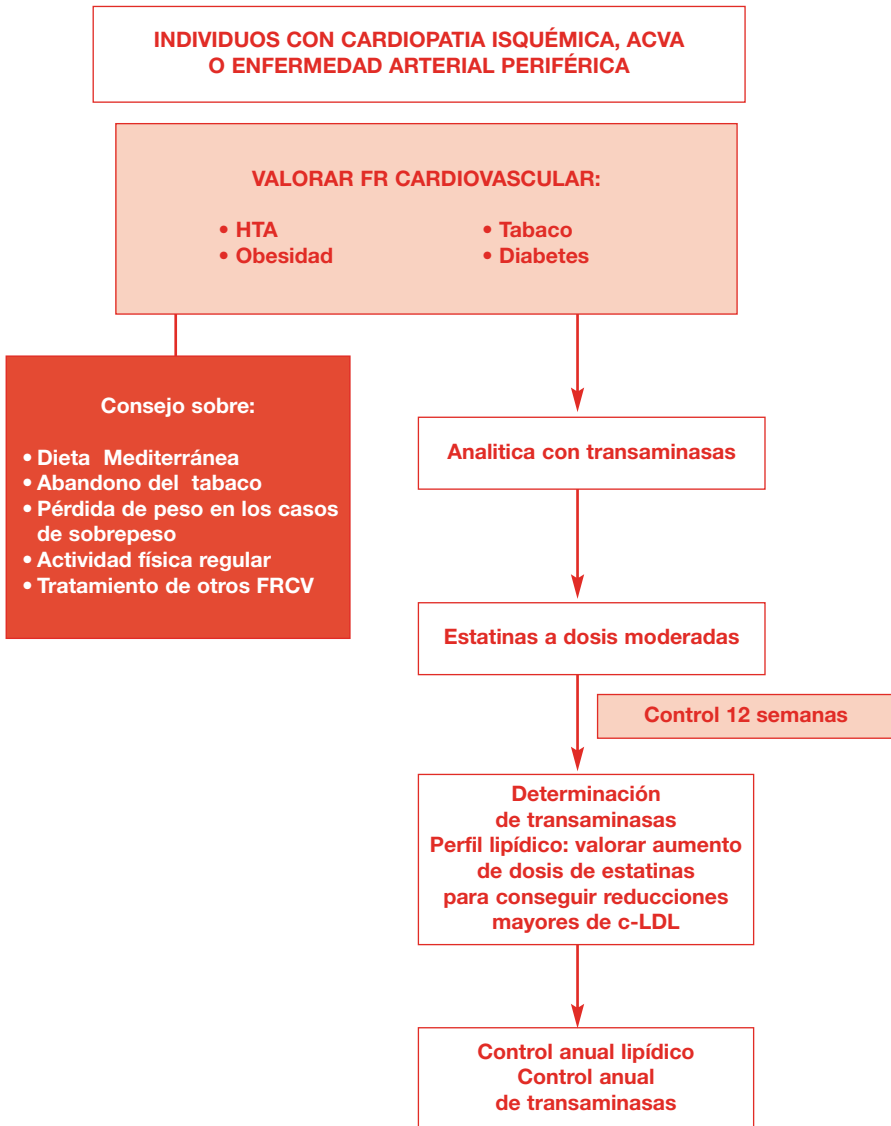
Riesgo a 10 años

Muy alto	■	>39%
Alto	■	20-39%
Moderado	■	10-19%
Ligero	■	5-9%
Bajo	■	<5%

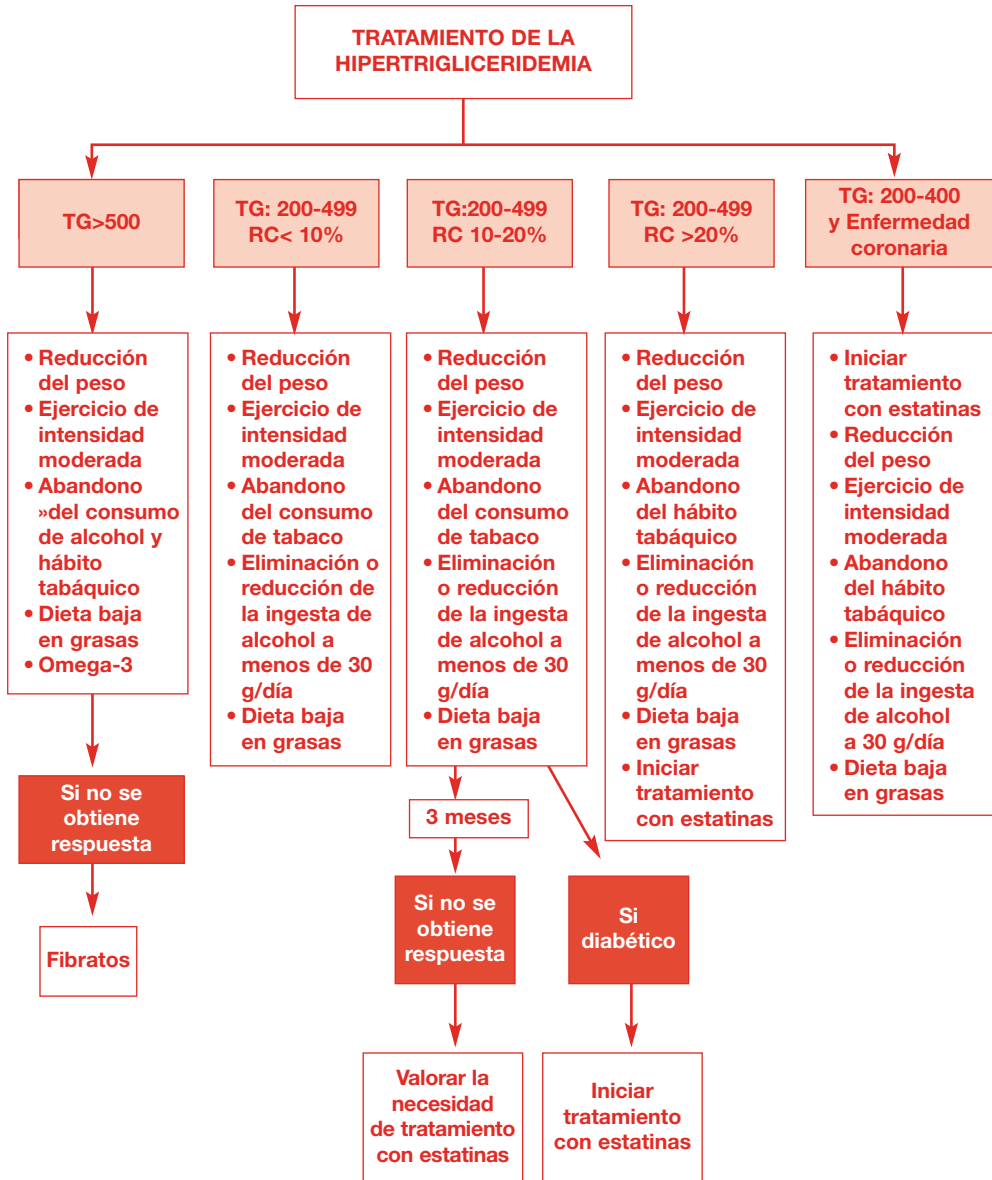
2. Algoritmo de atención en prevención primaria



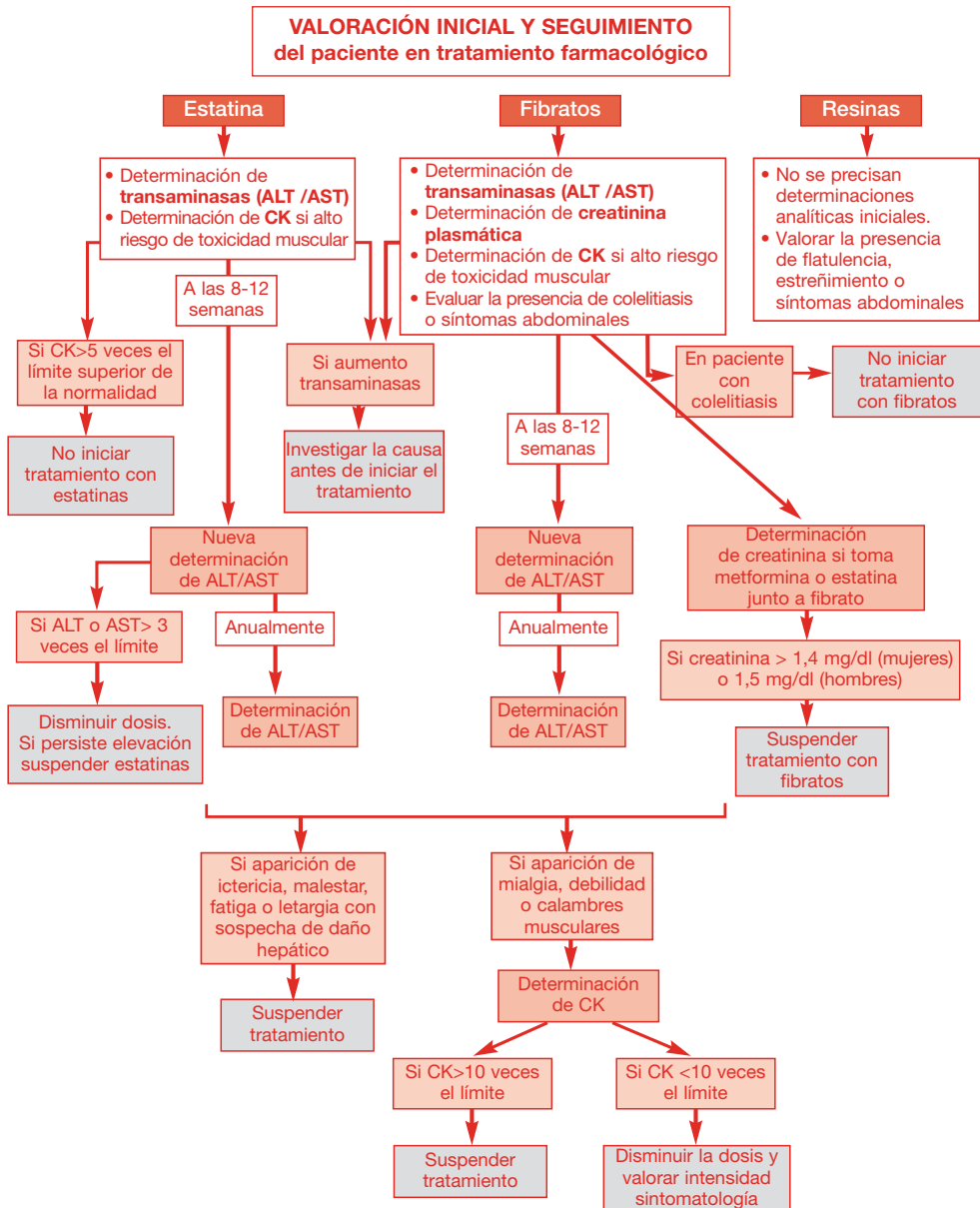
3. Algoritmo de atención en prevención secundaria



4. Algoritmo de atención de la hipertrigliceridemia



5. Algoritmo para la valoración inicial y el seguimiento del tratamiento hipolipemiante



6. Criterios MEDPED para el diagnóstico clínico de la hipercolesterolemia familiar*

Historia Familiar	Puntuación
I. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II. Familiar de primer grado con c-LDL \geq 210 mg/dl	1
III. Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	2
IV. Niño menor de 18 años con c-LDL \geq 150 mg/dl	2

Historia Personal	Puntuación
I. Antecedentes enfermedad coronaria precoz	2
II. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz= < 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	1

Examen Físico	Puntuación
I. Xantomas tendinosos	6
II. Arco Corneal antes de los 45 años	4

Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl:	Puntuación
I. c-LDL \geq 330 mg/dL	8
II. c-LDL 250 - 329 mg/dL	5
III. c-LDL 190 - 249 mg/dL	3
IV. c-LDL 155 - 189 mg/dL	1
Alteración funcional del gen r-LDL	8

TOTAL DE PUNTOS:
Diagnóstico Clínico de Hipercolesterolemia Familiar: Cierto: > 8 puntos Probable: 6 - 7 puntos

* Modificado, por la Red Temática en Investigación ISCIII de Hiperlipemias Genéticas en España del Ducth lipid clinic network diagnosis of FH.

7. Dieta mediterránea: consejos para los pacientes

- ▶ Coma verdura, mejor si es de temporada en cada comida principal (comida y cena).
- ▶ Coma una pieza de fruta, mejor si es de temporada en el desayuno, comida y la cena.
- ▶ Coma legumbres dos veces por semana.
- ▶ Coma 5-6 veces a la semana pescado, 50% blanco (pescadilla, rape, bacalao, gallo, lenguado, perca, panga, dorada...) y 50% azul (atún, arenque, salmón, bonito, sardinas, caballa...). No se olvide de congelarlo previamente 48 horas.
- ▶ Evite comer más de una vez a la semana carnes rojas (cerdo, ternera, cordero, buey) y consuma preferiblemente carnes blancas (ave, cerdo, conejo...). De las rojas es preferible que escoja la parte magra del cerdo.
- ▶ Utilice aceite de oliva virgen, incluso para las frituras y a ser posible crudo.
- ▶ Tome diariamente cereales en forma de pan integral, arroz, pastas...
- ▶ Si usted bebe alcohol hágalo de forma moderada (2 copas de vino al día si es hombre o 1 si es mujer).
- ▶ Tome un puñado de frutos secos al día.
- ▶ Tome unos dos vasos de leche, mejor desnatada o sus equivalentes en forma de yogur o quesos frescos.
- ▶ Intente caminar 3 días a la semana durante unos 30 minutos a paso ligero. Mejor si lo hace a diario.

EJEMPLOS DE DIETAS:

DÍA 1

Desayuno

- ▶ Un vaso de leche desnatada con café o cacao soluble
- ▶ Pan tostado con aceite de oliva virgen o unos copos de cereales.
- ▶ Una pieza de fruta

Media mañana

- ▶ Un yogur con unas 5 nueces crudas o avellana o almendras

Comida

- ▶ Verdura de temporada con una patata cocida un poco mayor que un huevo grande, un puñado de arroz o de legumbres, aliñada con ajo picado y aceite oliva virgen crudo.
- ▶ Pescado azul cocinado al horno, microondas o a la parrilla.
- ▶ Postre: una pieza de fruta
- ▶ Medio bollito de pan, mejor integral

Merienda

- ▶ Un yogur

Cena

- ▶ Ensalada de tomate con un puñado de maíz, unas aceitunas y una lata de bonito.
- ▶ Medio bollito de pan, mejor integral

DÍA 2

Desayuno

- ▶ El mismo

Almuerzo

- ▶ Una pieza de fruta

Comida

- ▶ Verdura
- ▶ Pollo asado o lomo de cerdo a la plancha o conejo al horno o una tortilla francesa de dos huevos
- ▶ Postre: un yogur
- ▶ Medio bollito de pan, mejor integral

Merienda

- ▶ Una pieza de fruta

Cena

- ▶ Ensalada verde con un puñado de pasta al dente y unos tacos de jamón cocido y queso de burgos y un puñado de frutos secos crudos.
- ▶ Postre; un yogur
- ▶ Medio bollito de pan, mejor integral

8. Consejos para perder peso: dieta y ejercicio

- ▶ Perder peso no es muy complicado, pero lo difícil es mantenerse en ese peso después de un tiempo. El principal problema con el que nos encontramos es el de cambiar nuestros hábitos de una forma brusca y en ocasiones muy intensa. Hay que ser realistas y plantearse pequeños cambios que seamos capaces de incorporar a nuestro día a día, y seamos capaces de mantenerlos a largo plazo.
- ▶ Un buen propósito es el de intentar ir andando cuando podamos prescindir del coche o autobús y cuando no podamos, intentar bajar del autobús un par de paradas antes y así pasear hasta nuestro destino.
- ▶ Una forma para perder peso podría ser la de comer del primer plato la mitad y la otra rellenarla con verdura. Por ejemplo, si hay lentejas y nosotros normalmente nos servimos 3-4 cazos, lo que haremos es servimos 2 cazos y añadir una verdura hasta completar nuestra ración habitual. Lo mismo con el arroz, el resto de legumbre y la pasta.
- ▶ Para la gente que come fuera de su casa, una posibilidad podría ser pedir dos primeros platos en vez de un primero y un segundo, o que nos sirvan la mitad del segundo. Si elegimos un postre escogeremos el postre que menos engorde.
- ▶ Tomar menos alcohol de lo habitual puede suponer disminuir una cantidad nada desdeñable de calorías. Podemos conseguirlo rebajando el vino con agua o acostumbrarnos a pedir una única copa de vino y otra de agua.
- ▶ Si somos capaces de introducir esos pequeños hábitos la pérdida de un kilo o dos al mes es suficiente para que después de un año, la pérdida sea significativa.

9. Consejos para elaborar comida rápida y sana

En la actualidad se dispone de poco tiempo para cocinar. Sin embargo hay distintas soluciones saludables para estas limitaciones:

- ▶ Las verduras cocidas que se venden congeladas o en botes de cristal son válidas para sustituir un primer plato. Se puede añadir una patata troceada que necesita unos 10 minutos para cocerse. También podemos encontrar en la sección de congelados un amplio surtido de parrilladas de verduras, que sirven como plato único si le añadimos un poco más de gambas o jamón o pollo.
- ▶ Las legumbres que se venden cocidas en tarros de cristal, a las que se puede añadir un sofrito hecho con cebolla congelada. Las podemos cocinar con aceite de oliva virgen o unos sofritos que venden en el mercado a base de aceite de oliva virgen y cebolla sola o con calabacín.
- ▶ Las ensaladas que se venden cortadas y limpias, a las que se pueden añadir distintos alimentos hasta conseguir un plato único completo (maíz o brotes de soja, remolacha cocida, zanahorias cocidas y otras verduras que encontraremos en el mercado). Se aconseja colar en abundante agua para retirar la sal añadida. Se podrían añadir también a estas ensaladas latas de pescado en aceite de girasol o oliva o gambas cocidas o surimi, bien sea en forma de tronquitos de mar o gulas.
- ▶ Un bocadillo a base de unas rodajas de tomate con un par de lonchas de jamón serrano al que le habremos retirado la grasa de los bordes o jamón cocido o pollo o una tortilla francesa o un poco de bonito, caballa o sardinas en aceite de oliva, es una opción sana para cenar de vez en cuando y rápida de preparar.
- ▶ Un plato de espaguetis al dente (tardan 6-8 minutos en cocerse, según el grosor) con un tomate frito con aceite de oliva, puede ser una cena muy sabrosa y saludable.
- ▶ Los caldos preparados que podemos encontrar en el mercado y al que podemos añadir un poco de arroz, fideos o unas legumbres cocidas, suponen un primer plato rápido de preparar y sano.

10. Alimentos enriquecidos con componentes funcionales

COMPONENTE FUNCIONAL	ALIMENTO FUNCIONAL	CANTIDAD (MG)/100G	NOMBRE COMERCIAL
ACIDOS GRASOS OMEGA 3	Aceite	1350 (500) 3500 (0)	Cuida-T Plus (La Masia) Soy Plus Omega 3 (La española)
	Aceitunas rellenas de anchoas	80 (80) 120 (120)	La Española Omega 3 El Serpis Omega 3
	Galletas	209 (156)	F Plus Cuetara
	Huevos	300 (280) 440 (280)	Brudy Omega 3 Eroski Omega 3, Matines Omega3
	Leche	30 (30) 60 (34) 60 (60) 90 (0)	Celta Omega 3 Puleva Omega 3 Eroski Omega 3; Kaiku Omega 3
	Leches fermentadas-yogures	37 (37)	Puleva Omega 3
	Leche infantil (menor 3 años)	26 (18) 90 (0)	Puleva Peques con Omega 3 Nestle Crecimiento 1
	Leche infantil (3-12 años)	35 (24) 70 (0)	Puleva Max con Omega 3 Nestle 3+
	Margarina	3000 (500) 4000 (0)	Cuida-T Plus (La Masia), Tulipan Idea Flora ; Flora Oliva
	Nectar de frutas	30 (30) 50 (50)	Eroski Omega 3 Juver Omega 3
ACIDOS GRASOS OMEGA 3 y FITOSTEROLES	Margarina	W3= 1000 (0) Fito= 8000 W3= 3000 (0) Fito= 7500	Benecoll con aceite de oliva (kaiku) Flora Pro-Activ
ACIDOS GRASOS OMEGA 3 y SOJA	Leche - bebida	W3= 100 (0) Soja= 13000 W3= 110 (0) Soja= 6400 W3= 140 (0) Soja= 13000 W3= 140 (0) Soja= 3000 W3= 150 (0) Soja= 7200 W3= 200 (0) Soja= 14000	Sojavit (Kaiku) Alprosoja (Central Lechera Asturiana) Vive Soy (Pascual) Bon Soy (Eroski) Provamell Calcimel (Santiveri) Yosoy (Liquat Vegetais)
	Leches fermentadas -yogures	W3= 100 (0) Soja= 76100	Sojavit Yogur (kaiku)

(Continúa)

Alimentos enriquecidos con componentes funcionales (Continuación)

COMPONENTE FUNCIONAL	ALIMENTO FUNCIONAL	CANTIDAD (MG)/100G	NOMBRE COMERCIAL	
FITOSTEROLES	Leche	300 1000	Benecol UHT (Kaiku) Flora Pro-Active	
	Leches fermentadas -yogures	900 1500 1600 2000 2800	Danacol 125g (Danone) Naturcol 100g (Central lechera Asturiana) Benecol 125g (Kaiku) Flora Pro-Active 100g Benecol líquido 70g (Kaiku)	
	Galletas	2000 4500 5000 8000	Gullon Diet Fontaneda digestive Soja y Fruta Marie Lu Soja Eroski Soja y Fibra	
		Leche y bebidas	7200	Soja Natura (Bjorg), Provamel (Santiveri)
		Salsas de soja	-	Calve, Don Simon, Heinz
Zumos enriquecidos		2700	Vive Soy	

En los omega 3 se indica su contenido en Omega3 total y entre paréntesis la cantidad de EPA y DHA

11. Contenido en omega-3 de pescados y crustáceos

PESCADO O MARISCO	CANTIDAD (MG/100G)
Salmón, Atlántico, de piscifactoría, cocinado, calor seco	1.800
Anchoa, europea, conservada en aceite, escurrida	1.700
Sardina, Pacífico, conservada en salsa de tomate, escurrida, con espinas	1.400
Arenque, Atlántico, salado	1.200
Caballa, Atlántico, cocinada, calor seco	1.000
Trucha, arco iris, crianza, cocinada, calor seco	1.000
Pez espada, cocinado, calor seco	700
Atún, blanco, envasado con agua, espinas, escurrido	700
Carbonero, Atlántico, cocinado, calor seco	500
Pescados planos (platijas y lenguados), cocinado, calor seco	400
Fletán, Atlántico y Pacífico, cocinado, calor seco	400
Abadejo, cocinado, calor seco	200
Bacalao, Atlántico, cocinado, calor seco	100
Mejillón, azul, cocinado, al vapor	700
Ostión, oriental, salvaje, cocinado, calor seco	500
Vieira, especies diversas, cocinada, calor seco	300
Almejas, especies diversas, cocinadas, al vapor	200
Gamba, especies diversas, cocinada, al vapor	300

Referencia: USDA Nutrient Database for Standard Reference

12. Tabla de ensayos clínicos en prevención primaria

	HHS (144)	WOSCOP (143)	AFCAPS (56)
Edad	40-55 años	45-64 años Varones	45 – 73 (V) 55 – 73 (M)
Fármaco	Gemfibrozil 1200 mg	Pravastatina 40mg	Lovastatina 20-40mg
Duración(años)	5	4,8	5,2
Características			
>65 años	0	0	21,4
HTA(%)	14	–	–
Diabetes Mellitus(%)	2,6	1	2,3
Fumadores(%)	36	44	12%
CT mg/dl	270	272	221
LDL mg/dl	189	192	150
Variable principal	IM fatal y no fatal y muerte coronaria	IMNF y muerte coronaria	IAMF y NF, angina inestable, muerte súbita
RR	0,66(0,47-0,92)	0,70(0,58-0,84)	0,63(0,50-0,79)
RRR	34(8-52,7)	31(14-43)	37(20-49)
NNT	72	45	50
Mortalidad total			
RR	1,06(0,70-1,61)	0,78(0,60-1)	0,96(0,71 a 1,31)
RRR	–	–	–
NNT	–	–	–
Mortalidad cardiovascular			
RR	0,95(0,53-1,69)	0,68(0,49-0,98)	0,68 (0,37 -1,26)
RRR	–	32%(3-53)	–
NNT	–	143	–
Mortalidad coronaria			
RR	0,73(0,37-1,45)	0,73(0,48-1,10)	0,73(0,34 a 1,59)
RRR	–	–	–
NNT	–	–	–
Mortalidad no cardiovascular			
RR	1,20 (0,65-2,19)	0,89 (0,68-1,28)	1,21(0,84-1,74)
RRR	–	–	–
NNT	–	–	–
Episodios coronarios mayores			
RR	0,66(0,47-0,92)	0,70(0,58-0,84)	0,63(0,50-0,79).
RRR	34(8-52,7)	30(15,6-42)	37(20,5-49)
NNT	72	45	50
Ictus fatal y no fatal			
RR	1,48(0,42 - 5,25)	0,90(0,61-1,34)	–
RRR	–	–	–
NNT	–	–	–

	ALLHAT (60)	PROSPER (58)	ASCOT-LLAT (59)	MEGA (57)
	>55 años	70-82 años	40-79 años	40-70 años
	Pravastatina 40 mg	Pravastatina 40 mg	Atorvastatina 10 mg	Pravastatina 10-20 mg
	4,8	3,2		5,3
	55,1 - 35 23% 224 146	100 - 19 27 219 146	63,9%(>60años) - 24,5 - 212 131	42 21 20 242 156
	Mortalidad por cualquier causa 0,99 (0,89-1,11) - -	Muerte coronaria, IMNF, ACV fatal y no fatal 0,94(0,78 - 1,14) - -	IMNF y enf. coronaria fatal 0,64 (0,50-0,83) 35,5(17,2-49,5) 95	Muerte coronaria, IMNF, angina y revascularización - - -
	0,99 (0,89-1,11) - -	- - -	0,87(0,71-1,06) - -	0,72(0,51-1,01) - -
	0,99 (0,84-1,16) - -	- - -	0,90(0,66-1,23) - -	0,63(0,30-1,33) - -
	0,99 (0,80-1,24) - -	- - -	- - -	- - -
	1,01 (0,86-1,18) - -	- - -	0,85(0,66-1,09) - -	0,74(0,50-1,09) - -
	0,91(0,79-1,04) - -	0,91(0,72 a 1,14) - -	0,71(0,59-0,86) 28,4(13,5-40,7) 74	0,67(0,49-0,91) 33 (8,9-50,7) 119
	0,91 (0,75-1,09) - -	1,03 (0,73 a 1,45) - -	0,73(0,56-0,96) 26,9(4,1-44,2) 158	0,83(0,57-1,21) - -

13. Tabla de ensayos clínicos en prevención secundaria

	4S (75)	CARE (78)	LIPID (79)	HPS (76)
Edad	35-70	21-75	31-75	40-80
Fármaco	Simvastatina 20-40mg	Pravastatina 40mg	Pravastatina 40 mg	Simvastatina 40mg
Duración (años)	5,4	5	6,1	5
CT(mg/dl)	261	209±17	218	227
c-LDL(mg/dl)	188,3	139±15	150	131
c-HDL(mg/dl)	46	39±9	36	40,9
Triglicéridos (mg/dl)	133,7	155±61	138	123,9
Cardiopatía isquémica(%)	100	100	100	65
ACVA(%)	-	-	4	15,9
HTA(%)	25	43	42	-
Diabetes(%)	4	15	9	29
Fumador(%)	27	21	10	-
Variable principal	Mortalidad global	Enfermedad coronaria mortal e IAM sintomática	Muerte por enfermedad cardiovascular	Eventos cardiovasculares mayores
RR	0,7(0,59-0,85)	0,77(0,65-0,91)	0,77(0,66-0,89)	0,76(0,72-0,81)
RRR	-	24(9-36)	23,2(11-33,8)	-
NNT	31(20-63)	34(21-100)	52(34-125)	18(15-23)
Mortalidad total				
RR	0,7(0,59-0,85)	-	0,78(0,7-0,88)	0,87(0,81-0,94)
RRR	28,8(14,7-40,6)	-	22(13-31)	-
NNT	31(20-63)	-	34(23-59)	57(37-124)
Mortalidad cardiovascular				
RR	-	-	0,76(0,67-0,87)	0,83(0,75-0,91)
RRR	-	-	-	-
NNT	-	-	44(30-91)	65(44-130)
Mortalidad coronaria				
RR	0,58(0,46-0,73)	0,81(0,62-1,05)	-	-
RRR	41,2(26,2-53,1)	-	-	-
NNT	29(20-50)	-	-	-
Mortalidad no cardiovascular				
RR	-	-	0,83(0,68-1,02)	0,95(0,85-1,07)
RRR	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-
Episodios coronarios mayores				
RR	0,69(0,62-0,77)	-	0,72(0,63-0,83)	0,73(0,67-0,79)
RRR	30,6(22,7-37,7)	-	27,6(17,2-36,7)	-
NNT	12(10-17)	-	36(25-59)	32(25-45)
Ictus fatal y no fatal				
RR	0,64(0,47-0,88)	0,69(0,49-0,97)	0,83(0,68-1,01)	0,75(0,66-0,85)
RRR	35,7(11,8-53,2)	31(3-52)	-	-
NNT	66(39-250)	87(46-1000)	-	73(51-129)

	TNT (85)	IDEAL (86)	VA-HIT (182)	BIP (181)
	35-75	<80	<74	45-74
	Atorvastatina 80 mg	Atorvastatina 80mg	Gemfibrozilo 600mg/12h	Bezafibrato 400 mg
	4,9	4,8	5,1	6,2
	175±24	196	175	212±17
	98±18	121,5	112	148±17
	47±11	46	32	34,6±5,5
	151±72	149	160	145±51
	100	100	100	100
	5,2	8,5		1,1
	54,2	33	57%	32,4
	15	12,1	25%	10
	13,4	21,2	19%	11,8
	Evento CV mayor 0,78(0,69-0,89) 20,6(10,5-29,6) 45(30-91)	Muerte coronaria, IMNF, angina y revascularización 0,89(0,78-1,01)	IAM mortal y no mortal 0,8(0,68-0,94) 22(7-35) 23(14-77)	IAM mortal y no mortal y muerte súbita 1,1(0,93-1,31) -
	1,01(0,85-1,19) -	0,98(0,85-1,13) -	0,9(0,76-1,08) -	1,06(0,86-1,31) -
	0,8(0,61-1,03) -	1,03(0,85-1,24) -	0,79(0,61-1,02) -	1,08(0,82-1,44) -
	- 85(54-197)	-	-	-
	- - -	- - -	- - -	1,04(0,74-1,45) -
	0,8(0,69-0,92) 68(38-168)	0,84(0,76-0,91) 28(19-50)	0,8(0,68-0,94) -	- 23(14-77)
	0,75(0,59-0,96) -	0,87(0,7-1,08) -	0,76(0,55-1,07) -	0,94(0,69-1,28) -

14. Tabla de ensayos clínicos en diabetes

	FIELD (173)	ASPEN* (170)	CARDS (168)	HPS (281)	ASCOT-LLA (171)
Edad	50-75	40-75	40-75	40-80	
Fármaco	Fenofibrato	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg	Simvastatina 40 mg	Atorvastatina 10 mg
Duración (años)	5	4	3,9	5	3,3
CT(mg/dl)	194	195±31	206,9±31,7	220,4±39,8	204,9±31
c-LDL(mg/dl)	108	114±26	116,8±27	123,7±31,7	127,6±27
c-HDL(mg/dl)	42,5	48±14	55±13,1	41±13,9	46,4±11,6
Triglicéridos (mg/dl)	153	145(99-205)	147,8±	203,5±140,7	168,1±88,4
Cardiopatía isquémica (%)	17	0	0	33	-
ACVA(%)	4	4	0	18**	7,4
HTA(%)	141/82**	52	84	40	165/92,9**
Fumador(%)	9	12	23	13	20,4
Variable principal	Eventos coronarios	Muerte cardiovascular (IAM mortal, ACVA mortal, muerte súbita, fallo cardíaco, arritmia), IAM no mortal, ACVA no mortal, revascularización, angina inestable	Evento coronario, revascularización y ACVA	Eventos vasculares mayores****	IAM mortal y no mortal
RR	0,89(0,75-1,05)	0,97(0,75-1,26)	0,63(0,48-0,83)	0,69(0,48-0,9)	0,84(0,55-1,29)
RRR			37(15,7-50,6)	31(10-52)	
NNT			32(20-77)	24(15,4-53,4)	
Mortalidad total					
RR	1,11(0,95-1,29)	-	0,73(0,52-1,01)	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-
Mortalidad cardiovascular					
RR	1,11(0,87-1,41)	1,25(0,69-2,26)	-	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-
Mortalidad coronaria					
RR	1,19(0,9-1,57)	-	-	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-
Mortalidad no cardiovascular					
RR	-	0,86(0,47-1,55)	-	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-
Episodios coronarios mayores					
RR	0,89(0,89-0,99)	0,81(0,5-1,33)	HR 0,69(0,45-0,91)	-	-
RRR	10,3(0,7-19)	-	-	-	-
NNT	70(36-1000)	-	37(15,7-50,6)	-	-
Ictus fatal y no fatal					
RR	0,90(0,73-1,12)	0,92(0,55-1,54)	HR 0,52(0,21-0,89)	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-

*ASPEN: datos procedentes de prevención primaria
 **Cifras medias de TAS/TAD

***ACVA y arteriopatía periférica
 ****Datos procedentes de 2912 diabéticos en prevención primaria

15. Fármacos hipolipemiantes. Presentaciones comerciales

PRINCIPIO ACTIVO	RANGO DOSIS/DÍA (MG)	NÚMERO TOMAS /DÍA	NOMBRES COMERCIALES Y PRESENTACIONES
ESTATINAS			
Atorvastatina	10-80	1	Cardyl, Prevencor, Zarator: 10 mg 28 comp, 20 mg 28 comp, 40 mg 28 comp, 80 mg 28 comp
Fluvastatina	20-80	1	Digaril, Lescol, Liposit, Lymetel, Vaditon: 20 mg 28 caps, 40 mg 28 caps Digaril Prolib, Lescol Prolib, Liposit Prolib, Lymetel Prolib, Vaditon Prolib: 80 mg 28 comp lib pro
Lovastatina	10-80	1-2	Aterkey, Colesvir, Liposcler, Lovastatina EFG, Mevacor, Mevastero, Nergadan: 20 mg 28 comp, 40 mg 28 comp Taucor: 20 mg 30 comp, 40 mg 30 comp
Pravastatina	10-40	1	Bristacol, Lipemol, Liplat, Prareduct, Pravastatina EFG, Pritadol: 10 mg 28 comp, 20 mg 28 comp, 40 mg 28 comp
Simvastatina	5-80	1	Alcosin, Arudel, Belmalip, Colemin, Glutasey, Histop, Lipociden, Pantok, Simvastatina EFG, Zocor: 10 mg 28 comp, 20 mg 28 comp, 40 mg 28 comp
FIBRATOS			
Bezafibrato	200-600 400	1-3 1	Eulitop: 200 mg 60 comp Difaterol Retard, Eulitop Retard: 400 mg 30 comp
Fenofibrato	100-300 160 250	1-3 1 1	Liparison: 100 mg 50 cap, 100 mg 100 cap Secalip: 145 mg 30 comp, 200 mg 30 cap Secalip Supra: 160 mg 30 comp Liparison Retard, Secalip Retard: 250 mg cap
Gemfibrozilo	900-1.200	1-2	Gemfibrozilo EFG, Lopid, Pilder, Trialmin: 600 mg 60 comp, 900 mg 30 comp
RESINAS DE INTERCAMBIO ANIÓNICO			
Colestipol	5.000-30.000	1-3	Colestid: 5 g 30 sobr
Colestiramina	12.000-36.000	1-4	Resincolestiramina: 4 g 50 sobr Efenso: 3 g 40 sobr
INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE COLESTEROL			
Ezetimiba	10	1	Ezetrol: 28 comp
OTROS HIPOLIPEMIANTE E HIPOTRIGLICERIDEMIANTE			
Colextran	2.000-4.000	2	Dexide: 500 mg 50 cap
Icosapento/ doconexento	1.680-3.360	1	Omacor: 840 mg 28 cap, 840 mg 100 cap
Sulodexina	36-72 30	3 1	Aterina: 15 mg 60 cap Luzone: 6 mg 60 cap, 12 mg 60 cap Aterina: 30 mg 6 amp
Sultosilato de Piperazina	1.500	3	Mimedran: 500 mg 45 comp

16. Costes de las estatinas

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIFICACIÓN (MG)	PRESENTACIÓN	PRECIO MENOR
Atorvastatina	10	28 comprimidos	27,01
Atorvastatina	20	28 comprimidos	45,74
Atorvastatina	40	28 comprimidos	53,97
Atorvastatina	80	28 comprimidos	53,97
Fluvastatina	20	28 capsulas	15,11
Fluvastatina	40	28 capsulas	22,10
Fluvastatina	80	28 comprimidos	34,78
Lovastatina	20	28 comprimidos	6,90
Lovastatina	20	30 comprimidos	6,10
Lovastatina	40	28 comprimidos	13,75
Lovastatina	40	30 comprimidos	12,00
Pravastatina	10	28 comprimidos	8,49
Pravastatina	20	28 comprimidos	16,91
Pravastatina	40	28 comprimidos	29,89
Simvastatina	10	28 comprimidos	2,89
Simvastatina	20	28 comprimidos	5,81
Simvastatina	40	28 comprimidos	11,58

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. Año 2008

17. Fármacos hipolipemiantes:

Precauciones, contraindicaciones, interacciones y reacciones adversas

FÁRMACOS	PRECAUCIONES	CONTRAINDICACIONES
<p>ESTATINAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol ▶ Hipotiroidismo ▶ Pacientes con factores de riesgo para padecer miopatía o rabdomiólisis <p>Fluvastatina, pravastatina y simvastatina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Insuficiencia renal 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hipersensibilidad ▶ Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. ▶ Embarazo ▶ Lactancia <p>Atorvastatina y fluvastatina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Miopatía
<p>FIBRATOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol ▶ Insuficiencia renal moderada 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hipersensibilidad ▶ Insuficiencia hepática grave ▶ Insuficiencia renal grave ▶ Litiasis biliar ▶ Reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad durante el tratamiento con fibrato ▶ Embarazo ▶ Lactancia ▶ Niños

INTERACCIONES	REACCIONES ADVERSAS
<p> ▶ Adaptar y vigilar con: – <i>Ciclosporina</i>: ↑ exposición sistémica de estatina. – <i>Ezetimiba</i>: puede ↑ la incidencia rabdomiolisis – <i>Sirolimus</i>: puede ↑ la incidencia rabdomiolisis ▶ Monitorizar si asociado a – <i>Fibratos</i>, <i>niacina</i>: ↑ riesgo de toxicidad muscular . Evitar asociar <i>Lovastatina</i> con <i>gemfibrozilo</i>. </p> <p> Lovastatina,simvastatina, atorvastatina, fluvastatina ▶ Monitorizar si asociado a – <i>Anticoagulantes orales</i>: ↑ efecto anticoagulante </p> <p> Lovastatina,simvastatina, atorvastatina: ▶ Evitar asociado a: – Inhibidores potentes de la CYP3A4: <i>itraconazol</i>, <i>ketoconazol</i>, <i>inhibidores de la proteasa del HIV</i>, <i>telitromicina</i>, <i>eritromicina</i>, <i>claritromicina</i>, <i>nefazodona</i>: ↑ Concentración plasmática de la estatina ▶ Adaptar y vigilar con: – <i>Diltiazem</i> y <i>verapamilo</i>: ↑ Concentración plasmática de la estatina </p> <p> Pravastatina: ▶ Adaptar y vigilar con: – <i>Colestipol</i>: su toma concomitante ↑ 40-50% biodisponibilidad estatina. Tomar estatina 1h antes. </p> <p> Simvastatina: ▶ Adaptar y vigilar con: – <i>Amiodarona</i>: ↑ la incidencia rabdomiolisis con dosis altas de simvastatina. No exceder 20mg diarios de simvastatina </p>	<p> ▶ Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsias; ↑ transaminasas; prurito, rubefacción. ▶ Raros: cefalea, mareos, taquicardia, palpitación, hipotensión, rinitis, falta de respiración, insomnio, erupciones, edema periférico, ↑ ácido úrico, ↓ plaquetas, ↑ tiempo de protrombina, síncope, tolerancia reducida a la glucosa, mialgia, miopatía y miastenia. ▶ Muy raros: rabdomiolisis </p>
<p> ▶ Adaptar y vigilar con: – <i>Sirolimus</i>: puede ↑ la incidencia rabdomiolisis ▶ Monitorizar si asociado a – Anticoagulantes orales: ↑ tiempo de protrombina – Estatinas: ↑ riesgo de toxicidad muscular. ▶ Evitar asociar <i>Lovastatina</i> con <i>gemfibrozilo</i>. – Anticoagulantes orales: ↑ efecto anticoagulante </p> <p> Bezafibrato ▶ Evitar asociado a: ▶ IMAO o perhexilina: ↑ riesgo toxicidad hepática </p>	<p> ▶ Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal, diarrea; erupción, prurito; cefalea, fatiga, mareos, insomnio. ▶ Raros: hepatomegalia, colestiasis, colestasis, hipoglucemia, impotencia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, ↑ riesgo hemorragia, alopecia, fibrilación atrial, miositis, fototoxicidad, reacciones de fotosensibilidad. </p>

(Continúa)

Fármacos hipolipemiantes: Precauciones, contraindicaciones, interacciones y reacciones adversas (Continuación)

FÁRMACOS	PRECAUCIONES	CONTRAINDICACIONES
RESINAS	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Estreñimiento, si éste puede agravar la enfermedad (hemorroide enfermedad cardiaca) ▸ Hipotiroidismo ▸ Úlcera péptica ▸ Triglicéridos > 200 mg/dl ▸ Embarazo ▸ Lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Hipersensibilidad ▸ Obstrucción biliar completa (no efectivo) ▸ Disbetalipoproteinemia familiar ▸ Triglicéridos > 400 mg/dl
ACIDO NICOTÍNICO (NIACINA)	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio, diabetes mellitus, antecedentes de úlcera péptica, gota. ▸ Insuficiencia hepática ▸ Insuficiencia renal ▸ Embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Hemorragia arterial ▸ Úlcera péptica activa ▸ Lactancia
INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Hipersensibilidad ▸ Insuficiencia hepática moderada a grave ▸ Niños menores de 10 años ▸ Lactancia
ACIDOS GRASOS OMEGA3	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Pacientes con alto riesgo de hemorragia (tras cirugía, traumatismo grave...) ▸ Alteración de la función hepática 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Hipersensibilidad ▸ Hipertrigliceridemia exógena ▸ Niños ▸ Embarazo ▸ Lactancia

Fuente: ficha técnica de los medicamentos y Stockley Alertas Interacciones

Observaciones: se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), incluyendo comunicaciones aisladas.

INTERACCIONES	REACCIONES ADVERSAS
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adaptar y vigilar con: <ul style="list-style-type: none"> – Digoxina, digitoxina, furosemida, tetraciclinas, hidrocortisona: ↑ la absorción de estos. ▶ Evitar administración concomitante con: <ul style="list-style-type: none"> – Tiazidas: ↑ absorción de diurético. – Pravastatina: ↑ 40-50% biodisponibilidad estatina. Tomar estatina 1h antes 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Frecuentes: estreñimiento, ▶ Poco frecuentes: diarrea, molestia gastrointestinal, náuseas y vómitos. ▶ Raros: falta de respiración, taquicardia, palpitación, edema periférico, cefalea, impactación fecal ▶ Muy raros: hemorragias, acidosis, hiperclorémica e hipercalciuria
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Monitorizar si asociado a <ul style="list-style-type: none"> – Estatinas: ↑ riesgo de rabdomiolisis 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, náusea, vómitos, dispepsias; rubefacción; prurito, erupciones. ▶ Poco frecuentes: cefalea, taquicardia, palpitación, falta de respiración, edema periférico, mareos. ▶ Raros: insomnio, síncope, mialgia, miopatía, miastenia ▶ Muy raros: rabdomiolisis.
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Evitar asociar con: <ul style="list-style-type: none"> – Fibratos: ↑ moderado de la concentración de ezetimiba (1,5 veces) y ↑ riesgo de formación de cálculos biliares ▶ Adaptar y vigilar con: <ul style="list-style-type: none"> – Estatinas: puede ↑ la incidencia rabdomiolisis – Ciclosporina: ↑ concentración de ezetimiba (hasta 3,4 veces) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Frecuentes: cefalea; dolor abdominal, diarrea. ▶ Raros: erupción cutánea; náuseas; hepatitis; mialgia; ↑ transaminasas, ↑ CPK ▶ Muy raros: angioedema; trombocitopenia; colecistitis colelitiasis; pancreatitis; miopatía, rabdomiólisis
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Frecuentes: dispepsia, náusea. ▶ Poco frecuentes: mareo, disgeusia; gastroenteritis; hipersensibilidad; dolor abdominal, trastornos gastrointestinales, gastritis, epigastralgia. ▶ Raros: hiperglucemia; cefalea; dolor abdominal; alteraciones hepáticas; acné, erupción pruriginosa. ▶ Muy raros: hipotensión; hemorragia gastrointestinal baja; sequedad nasal; urticaria.

18. Valores de colesterol total y c-HDL en población infantil española

COLESTEROL TOTAL EN NIÑOS (mg/dl)

Edad Media	CT	DS	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
6	156	28	106	113	121	138	156	172	190	206
7	160	28	112	118	124	139	160	178	195	209
8	161	61	109	114	124	140	158	180	199	206
9	158	29	110	115	122	137	156	177	197	210
10	160	29	108	115	123	139	159	178	200	207
11	159	30	112	116	121	136	158	178	199	212
12	161	32	111	115	121	138	156	180	204	219
13	151	31	105	108	114	129	147	170	190	204
14	148	29	103	107	112	125	146	164	188	201
15	146	29	103	107	111	125	143	164	184	197
16	147	31	103	107	112	122	142	166	192	205
1	146	28	106	108	113	124	142	162	185	197
18	146	28	103	107	112	125	140	163	183	194

COLESTEROL TOTAL EN NIÑAS (mg/dl)

Edad Media	CT	DS	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
6	164	33	115	117	124	142	160	183	205	217
7	162	33	111	113	124	138	158	178	202	223
8	161	29	112	116	125	142	159	177	199	210
9	160	29	112	115	124	139	157	180	197	208
10	163	33	110	115	124	139	161	181	204	217
11	161	30	112	116	12	140	157	179	203	214
12	160	30	109	112	121	137	157	179	197	215
13	154	29	107	113	119	133	152	172	191	210
14	154	31	105	111	118	134	151	172	198	208
15	162	33	109	113	123	137	160	181	207	219
16	159	32	107	111	117	136	158	177	200	213
17	157	30	108	112	119	132	155	177	198	209
18	158	32	108	112	118	136	156	173	203	218

*Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia en España. Estudio RICARDIN II. Valores de referencia. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la infancia y la Adolescencia. An Esp Pediatr 1995; 43:11-17.

19. Glosario y Abreviaturas

Glosario

AGREE: iniciativa internacional para facilitar el diseño y evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica.

Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford: Centro para la Medicina Basada en la Evidencia, ubicado en Oxford (Reino Unido), cuyo objetivo es promover, dar soporte y facilitar los recursos necesarios para desarrollar la MBE.

Cochrane library: base de datos sobre efectividad producida por la colaboración Cochrane, compuesta entre otras por las revisiones sistemáticas originales de esta organización.

Coefficiente de Probabilidad (likelihood ratio): probabilidad de un resultado positivo en los enfermos dividido por la probabilidad de ese mismo resultado en no enfermos. El CP indica en qué medida el resultado del test apoya la presencia de la enfermedad (coeficiente de probabilidad mayor de 1) o su ausencia (coeficiente de probabilidad menor de 1).

DARE: base de datos formada por resúmenes de revisiones de alta calidad sobre efectividad de las intervenciones sanitarias, elaborada por NHS Centre for Reviews and Dissemination of York.

DDD: Dosis de mantenimiento promedio supuesta por día para un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos.

Embase: base de datos europea (holandesa) creada por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Especificidad: proporción o porcentaje de personas realmente sanas que tienen un resultado del test negativo.

Hazard Ratio (HR): medida de riesgo que característicamente involucra un tipo particular de análisis que mide “tiempo al evento” (por ejemplo, Kaplan-Meier análisis).

Intervalo de confianza (IC): intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocido exactamente) con un grado prefijado de seguridad o confianza. A menudo se habla de “intervalo de confianza al 95%” (o “límites de confianza al 95%”), lo que significa que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor en el 95% de los casos.

Medline: base de datos predominantemente clínica producida por la National Library of Medicine de EEUU, disponible en CD-Rom e Internet (PubMed).

Metaanálisis: técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios homogéneos (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios con más efectivos.

NICE: organismo que forma parte del NHS (“National Health Service” de Inglaterra). Su papel es proveer a médicos, pacientes y público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

Número necesario de pacientes a tratar (NNT/NNH): medida de la eficacia del tratamiento. Es el número de personas que se necesitaría tratar (NNT) con un tratamiento específico para producir, o evitar, un evento adicional. Del mismo modo, se define el número necesario de pacientes que hay que tratar para perjudicar a uno de ellos o “number needed to harm” (NNH) para evaluar los efectos indeseables. El NNT se calcula como $1/\text{RAR}$.

Odds Ratio (OR): medida de la eficacia de un tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Nótese que el efecto que se está midiendo puede ser adverso (muerte, discapacidad...) o deseable (dejar de fumar...).

Reducción Absoluta del riesgo (RAR): diferencia matemática entre los riesgos de desarrollar el evento en el grupo de tratamiento y en el de control.

Reducción relativa del riesgo (RRR): el cociente entre la reducción absoluta de riesgo y el riesgo en el grupo control.

Revisión Sistemática (RS): revisión sobre un tema claramente definido, para el cual se ha buscado de forma exhaustiva información que conteste a la pregunta de investigación. Por definición, es reproducible y exige identificar la información, valorarla de forma crítica y resumirla de acuerdo a unos criterios predeterminados.

Riesgo Relativo (RR): cociente entre la tasa de eventos en el grupo tratamiento y grupo control. Su valor sigue la misma interpretación que la OR.

Sensibilidad: proporción o porcentaje de pacientes realmente enfermos que tienen un resultado del test positivo, es decir, proporción de verdaderos positivos.

SIGN: agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia, así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

SMD (Diferencia de Medias Estandarizada): efecto de la medida de resultado cuando los estudios miden las diferencias en la misma escala.

Validez de una prueba: grado en el que los resultados de una prueba corresponden al fenómeno real que se mide.

Valor predictivo positivo (VPP): probabilidad de que la persona esté realmente enferma cuando el resultado del test es positivo.

Valor predictivo negativo (VPN): probabilidad de que la persona esté realmente sana cuando el resultado del test es negativo. Los valores predictivos además de la sensibilidad y especificidad dependen de la prevalencia de la prueba.

WMD (Diferencia de Medias Ponderada): efecto de la medida de resultado cuando los estudios miden las diferencias en diferentes escalas.

Este glosario está parcialmente basado en el glosario de CASPe (programa de habilidades en lectura crítica en España) en <http://www.redcaspe.org/homecaspe.asp>.

Abreviaturas

ACVA Accidente Cerebrovascular

AHA American Heart Association

AFCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

AGREE Appraisal of Guidelines Research and Evaluation

ALLHAT-LLT Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

AP Atención Primaria

ASCOT-LLA Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm

ASPEN Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoint in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

ATPIII Adult Treatment Panel III

BIP Bezafibrate Infarction Prevention

CAP Capsula

CAPV Comunidad Autónoma Vasca

CARDS Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

CARE Cholesterol and Recurrent Events

CETP Inhibidores de la enzima transferidora de ésteres de colesterol

COMP Comprimido

CPK Cratinfosfoquinasa

CP Coeficiente de probabilidad

CT Colesterol Total

CV Cardiovascular

c-HDL Colesterol High Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidad)

c-LDL Colesterol Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de baja densidad)

DARE Database of Abstracts of Reviews of Effects

DLC Duch Lipid Clinic Network

DDD Dosis diaria definida

DMO Densidad de Masa Osea

EAP Enfermedad Arterial Periférica

EC Enfermedad Coronaria

ECA Ensayo Clínico Aleatorio

ECV Enfermedad Cardiovascular

ED Estudios diagnósticos

ESCAV Encuesta Vasca de Salud

FIELD Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

GISSI-Prevention Grupo Italiano per lo Studio Della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico

GPC Guías de Práctica Clínica

HF Hipercolesterolemia Familiar

HHS Helsinki Heart Study

HPS Heart Protection Study

HTA Hipertensión Arterial

HTG Hipertrigliceridemia

HR Hazar Ratio

IAM Infarto Agudo de Miocardio

IAMF Infarto Agudo de miocardio Fatal

IAMNF Infarto Agudo de miocardio no Fatal

IC Intervalo de Confianza

ICSI Institute for Clinical Systems Improvement

IDEAL Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering

IM Intramuscular

IMC Índice de Masa Corporal

IT Incapacidad Temporal

ITB Índice Tobillo Brazo

IV Intravenosa

LIPID Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease

LIPS Lescol Intervention Prevention Study

MEGA Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese

NECP Nacional Colesterol Education Program

NICE Nacional Institute of Clinical Excellence

NNH Número Necesario para dañar (number need to harm)

NNT Número Necesario a Tratar

OR Odds Ratio

Post-CABG Post Coronary Artery Bypass Graft

PIB Producto Interior Bruto

PLAC Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries

PROSPER Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

PROVE IT-TIMI Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy

22 -Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators

RC Riesgo Coronario

RCV Riesgo Cardiovascular

TG Triglicéridos

RR Riesgo Relativo

RRR Reducción relativa del riesgo

RS Revisión Sistemática

4S Scandinavian Simvastatin Survival Study

SBR Simon Broume Register Group

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SPARCL Stroke Prevention by Agressive Reduction in Colesterol Levels

TG Triglicéridos

TNT Treating to New Targets

UKPDS United Kingdom Prospective Diabetes Study

VA-HIT Veterans Affaire High-Density Lipoprotein Intervention Trial

VPN Valor Predictivo Negativo

VPP Valor Predictivo Positivo

WOSCOPS West of Scotland Coronary Prevention Study

NZGG New Zealand Guidelines Group

20. Indicadores

La evaluación de la efectividad de una guía de práctica clínica es una tarea difícil y condicionada por las limitaciones de los actuales sistemas de información. En este sentido, hay que hacer referencia al método de estimación de riesgo cardiovascular recomendado en esta guía. El hecho de que muchas de las recomendaciones de la guía tienen como punto de partida una estimación según el REGICOR, imposibilita para algunos indicadores una aproximación de la evaluación de la efectividad de la guía basada en el análisis de series cronológicas. No obstante, en el caso de algunos indicadores, puede proponerse una aproximación de este tipo.

TRATAMIENTO EN PREVENCIÓN PRIMARIA:

- ▶ Pacientes entre 40 y 75 años, con RC $\geq 20\%$ según la tabla del proyecto REGICOR, en tratamiento con estatina a dosis baja-moderada.
- ▶ Pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años, con RC $\geq 10\%$ según la tabla del proyecto REGICOR, en tratamiento con estatina a dosis baja-moderada.

En el caso de estos dos indicadores, al tomar como punto de partida la evaluación del riesgo de una forma concreta carecen de mediciones previas y por ello, como se ha señalado, no se podrá valorar cambios en su tendencia como medida de la efectividad de la guía, si bien su monitorización puede aportar información de la evolución de la aceptación de este indicador.

- ▶ Mujeres sin patología cardiovascular, en tratamiento con estatinas sin evaluación de RCV.

En buena lógica, se debería de observar un cambio en la tendencia de este indicador, de forma que la proporción de mujeres en tratamiento con estatinas sin evaluación de riesgo CV disminuya como reflejo de la efectividad de la guía en la práctica clínica.

TRATAMIENTO EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

- ▶ Pacientes con cardiopatía isquémica en tratamiento con estatina a dosis moderadas
- ▶ Pacientes con enfermedad cerebrovascular en tratamiento con estatinas.

En el caso de estos dos indicadores sería esperable un cambio en la tendencia hacia una mayor utilización de estatinas en pacientes con estos problemas de salud.

21. Áreas de mejora

Aunque cada vez se publican más ECA en el área cardiovascular, la evidencia en algunos aspectos es limitada. Son necesarios más estudios que evalúen la eficacia de intervenciones no farmacológicas como los hábitos de vida saludable y el impacto que tiene la utilización de tablas de riesgo cardiovascular en resultados clínicos como eventos cardiovasculares.

Por otro lado, aunque son muy numerosos los estudios realizados con estatinas, serían necesarios ECA en los que la pauta de administración no fuera fija sino dosificada con el objetivo de alcanzar unas cifras determinadas de c-LDL así como el estudio de la eficacia del tratamiento hipolipemiente en subgrupos como mujeres, ancianos, diabéticos e individuos con arteriopatía periférica. Además, queda por evaluar la seguridad de la utilización de dosis altas de estatinas.

Es preciso, antes de la utilización generalizada de alimentos funcionales como los esteroides y fármacos como la ezetimiba, la realización de ECA en los que se evalúen resultados clínicos (enfermedad cardiovascular) en lugar de mejoras en el perfil lipídico, con el objetivo de poder establecer claramente el balance beneficio-riesgo de su utilización.

22. Metodología de elaboración

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN para estudios de intervención

NIVELES DE EVIDENCIA

- 1++ Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
- 1+ Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
- 1- Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
- 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
- 2+ Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
- 2- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3 Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
- 4 Opinión de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- A Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
- B Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+.
- C Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++.
- D Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
- ✓ Consenso del equipo redactor.

Niveles de evidencia y grados de recomendación para estudios de diagnóstico

Adaptado de The Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence and the Centre for Reviews and Dissemination Report Number 4 (2001)

NIVELES DE EVIDENCIA	TIPO DE EVIDENCIA
Ia	Revisión sistemática (con homogeneidad) ^a de estudios de nivel 1 ^b
Ib	Estudios de nivel 1 ^b
II	Estudios de nivel 2 ^c Revisiones sistemáticas de estudios de nivel 2
III	Estudios de nivel 3 ^d Revisiones sistemáticas de estudios de nivel 3
IV	Consenso, informes de comités de expertos u opiniones y/o experiencia clínica sin valoración crítica explícita; o basado en la fisiología, difusión de la investigación o “principios básicos”.

^a Homogeneidad significa que no hay variaciones, o que estas son pequeñas, en la dirección y grado de los resultados entre los estudios individuales que incluye la revisión sistemática

^b Estudios de nivel 1:

Son los que utilizan una comparación ciega de la prueba con un estándar de referencia validado (gold standard) y que se realizan en una muestra de pacientes que refleja a la población a quien se aplicaría la prueba.

^c Estudios de nivel 2:

- Abordan una población reducida (la muestra de pacientes no refleja a la población a quien se aplicaría la prueba) * utilizan un estándar de referencia pobre (aquel donde la “prueba” es incluida en la “referencia”, o aquel en que las “pruebas” afectan a la “referencia”).
- La comparación entre la prueba y la referencia no está cegada.
- Estudios de casos y controles

^d Estudios de nivel 3:

Son aquellos que presentan al menos dos o tres de las características incluidas en el nivel 2.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- A** Estudios con un nivel de evidencia Ia o Ib
- B** Estudios con un nivel de evidencia II
- C** Estudios con un nivel de evidencia III
- D** Estudios con un nivel de evidencia IV

Bibliografía

- (1) Políticas de Salud para Euskadi. Plan de Salud 2002-2010. Departamento de Sanidad Gobierno Vasco 2002 [accedido septiembre 2007]; Disponible en: www.euskadi.net
- (2) Plan de Salud de Euskadi. Informe 2006. Departamento de Sanidad Gobierno Vasco 2006 [accedido septiembre 2007]; Disponible en: www.osasun.ejgv.euskadi.net
- (3) El infarto de miocardio en la Comunidad Autónoma de Euskadi.1997-2000. Departamento de Sanidad Gobierno Vasco 2007 [accedido en septiembre 2007]; Disponible en: www.osasun.ejgv.euskadi.net
- (4) Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damian J, Alvarez R, et al. Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population. *Rev Esp Cardiol* 2007 Dec;60(12):1250-6.
- (5) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999 May 8;353(9164):1547-57.
- (6) Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol* 2004;19(9):831-9.
- (7) Alvarez-Leon EE, Elosua R, Zamora A, Aldasoro E, Galcera J, Vanaclocha H, et al. Hospital resources and myocardial infarction case fatality. The IBERICA study. *Rev Esp Cardiol* 2004 Jun;57(6):514-23.
- (8) 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). National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services 2001 [accedido septiembre 2007]; Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm

- (9) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2007 February [accedido septiembre 2007]; Disponible en: www.sign.ac.uk.
- (10) New Zealand Guidelines group (NZGG). The Assessment and Management of Cardiovascular Risk. New Zealand Guidelines group 2003 January [accedido septiembre 2007]; Disponible en: www.nzgg.org.nz
- (11) Institute for Clinical Systems Improvements (ICSI). Lipid management in adults. Institute for Clinical Systems Improvements (ICSI) 2007 June [accedido septiembre 2007]; Disponible en: www.icsi.org/guidelines_and_more/guidelines__order_sets__protocols/
- (12) Etxeberria A, Rotaecbe R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. 2005. Departamento de Sanidad. Informe nº: Osteba D-05-03.
- (13) The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish Version. [accedido septiembre 2007]; Disponible en: www.agreecollaboration.org.
- (14) National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual 2007. [accedido septiembre 2007]; Disponible en: www.nice.org.uk/.
- (15) Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994 Feb 5;308(6925):367-72.
- (16) Brotons C. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. [accedido septiembre 2007]; Disponible en: www.searterioesclerosis.org.
- (17) Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006 Dec;92(12):1752-9.
- (18) Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol* 2003 Mar;56(3):253-61.
- (19) Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007 Jan;61(1):40-7.

- (20) Comin E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gene-Badia J, et al. Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms. *Rev Esp Cardiol* 2007 Jul;60(7):693-702.
- (21) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 Jun;24(11):987-1003.
- (22) Mostaza JM, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Echaniz A, Garcia-Iglesias F, et al. The application of the SCORE charts to advanced age males triple the number of high-risk subjects compared to the Framingham function. *Med Clin (Barc)* 2005 Apr 9;124(13):487-90.
- (23) Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *Br J Clin Pharmacol* 2001 Oct;52(4):439-46.
- (24) Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment* 11 n°14 2007 [accedido noviembre 2007]; Disponible en: www.ncchta.org
- (25) Miguel GF, Garcia OA, Montero Alonso MJ. Primary prevention with statins, consensus and risk tables. *Aten Primaria* 2005 Jun 15;36(1):31-8.
- (26) Scheuner MT, Whitworth WC, McGruder H, Yoon PW, Khoury MJ. Expanding the definition of a positive family history for early-onset coronary heart disease. *Genet Med* 2006 Aug;8(8):491-501.
- (27) Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004 May 12;291(18):2204-11.
- (28) Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001 Jul 24;104(4):393-8.
- (29) Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Family burden of cardiovascular mortality: risk implications for offspring in a national register linkage study based upon the Malmo Preventive Project. *J Intern Med* 2004 Feb;255(2):229-35.
- (30) Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease

- partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007 Sep 10;167(16):1720-8.
- (31) Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007 Jan 30;115(4):450-8.
- (32) Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996 Apr;3(2):213-9.
- (33) Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002 Apr;9(2):67-76.
- (34) Day N, Oakes S, Luben R, Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. EPIC-Norfolk: study design and characteristics of the cohort. *European Prospective Investigation of Cancer. Br J Cancer* 1999 Jul;80 Suppl 1:95-103.
- (35) Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med* 2000 Jul 10;160(13):1937-44.
- (36) Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007 Jul 18;298(3):299-308.
- (37) Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007 Jul 18;298(3):309-16.
- (38) Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998 Feb 26;81(4A):7B-12B.
- (39) Cucuzzella M, Smith PC, Nashelsky J, Spencer DC. Clinical inquiries. When should we treat isolated high triglycerides? *J Fam Pract* 2004 Feb;53(2):142-4.
- (40) U.S.Preventive Service Task Force. Clinical Preventive Task Force.[accedido noviembre 2007];Disponible en: www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm .
- (41) Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004 May 12;291(18):2243-52.

- (42) Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med* 2003 Feb;253(2):169-80.
- (43) Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, de la Cruz JJ, Pocovi M, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)* 2002 Apr 13;118(13):487-92.
- (44) Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992 Jun;85(6):2025-33.
- (45) Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000 Jun 20;101(24):2777-82.
- (46) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006 Jan 14;332(7533):73-8.
- (47) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):229-34.
- (48) Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001 Jan 22;161(2):242-7.
- (49) Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001 Jul 23;161(14):1717-23.
- (50) Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001 Sep 13;345(11):790-7.
- (51) Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002 Apr 20;324(7343):939-42.
- (52) Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):848-54.

- (53) Becker A, Bos G, de VF, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003 Aug;24(15):1406-13.
- (54) Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005 May 3;45(9):1413-8.
- (55) Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud 2002 [accedido febrero 2008]; Disponible en: www.osanet.euskadi.net
- (56) 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: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998 May 27;279(20):1615-22.
- (57) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Sep 30;368(9542):1155-63.
- (58) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
- (59) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
- (60) Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):2998-3007.
- (61) Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006 Apr 17;97(8A):52C-60C.
- (62) Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006 Apr 17;97(8A):77C-81C.

- (63) McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006 Apr 17;97(8A):89C-94C.
- (64) Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002 Aug 7;40(3):567-72.
- (65) Smellie WS, Wilson D, McNulty CA, Galloway MJ, Spickett GA, Finnigan DI, et al. Best practice in primary care pathology: review 1. *J Clin Pathol* 2005 Oct;58(10):1016-24.
- (66) Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006 Apr 17;97(8A):69C-76C.
- (67) NIH From the Working Group on Lipoprotein Measurement. National Cholesterol education Program: Recommendations on Lipoprotein Measurement. National Institute of health. National Heart, Lung, and Blood Institute; 1995 Sep. Report No.: NIH Publication n.95-3044.
- (68) Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 Jul;25(7):1463-9.
- (69) Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis* 2006 Nov;189(1):61-9.
- (70) Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:3.
- (71) Cleven AH, Kester AD, Hooi JD, Knottnerus JA, van den Brandt PA, Stoffers HE. Cardiovascular outcome stratification using the ankle-brachial pressure index. *Eur J Gen Pract* 2005 Sep;11(3-4):107-12.
- (72) Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Lowel H, Rantner B, Koenig W, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J* 2006 Nov;27(21):2580-7.
- (73) Manzano L, Garcia-Diaz JD, Gomez-Cerezo J, Mateos J, del Valle FJ, Medina-Asensio J, et al. Clinical value of the ankle-brachial index in patients at risk of

cardiovascular disease but without known atherothrombotic disease: VITAMIN study. *Rev Esp Cardiol* 2006 Jul;59(7):662-70.

- (74) Manzano L, Mostaza JM, Suarez C, Cairois M, Redondo R, Valdivielso P, et al. Value of the ankle-brachial index in cardiovascular risk stratification of patients without known atherothrombotic disease. MERITO study. *Med Clin (Barc)* 2007 Feb 24;128(7):241-6.
- (75) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
- (76) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
- (77) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
- (78) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
- (79) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
- (80) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004 Jul 13;110(2):227-39.
- (81) Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006 Oct 3;145(7):520-30.
- (82) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.

- ((83) Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006 Aug;95(8):393-404.
- (84) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Jun 28;326(7404):1423.
- (85) Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93(2):154-8.
- (86) Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Nov 16;294(19):2437-45.
- (87) de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004 Sep 15;292(11):1307-16.
- (88) Pearson T, Denke M, McBride P, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005 Dec;3(4):218-28.
- (89) Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004 Mar;173(1):55-68.
- (90) Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003 May;168(1):1-14.
- (91) Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993 Jul 15;72(2):171-6.
- (92) Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004 Sep 1;160(5):407-20.

- (93) Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis* 2005 May;180(1):155-60.
- (94) Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986 Dec;124(6):903-15.
- (95) Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001 Nov;131(11 Suppl):3065S-73S.
- (96) Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Chrysohoou C, Zampelas A, Trichopoulos A. Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progression of coronary heart disease? A systematic review. *Med Sci Monit* 2004 Aug;10(8):RA193-RA198.
- (97) Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006 Feb;64(2 Pt 2):S27-S47.
- (98) de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999 Feb 16;99(6):779-85.
- (99) Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002 Nov 9;360(9344):1455-61.
- (100) Fito M, Guxens M, Corella D, Saez G, Estruch R, de la TR, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007 Jun 11;167(11):1195-203.
- (101) Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006 Jul 4;145(1):1-11.
- (102) Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Clements G, Capps N, et al. Reducción o modificación de las grasas en la dieta para la prevención de enfermedades cardiovasculares (Revisión Cochrane traducida). [accedido noviembre 2007]; Disponible en: www.update-software.com.

- (103) Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr., Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006 Feb 13;166(3):285-93.
- (104) Perez-Jimenez F, Alvarez dC, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005 Jul;35(7):421-4.
- (105) Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Prado-Santamaria M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martinez M, Martinez-Gonzalez MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002 Apr;31(2):474-80.
- (106) Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr* 2005 Sep;135(9):2082-9.
- (107) Hooper L. Primary prevention:diet and weight loss. BMJ Publishing Group 2007 [accedido noviembre 2007]; Disponible en: www.clinicalevidence.bmj.com
- (108) Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005 Aug 9;112(6):924-34.
- (109) Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002 Nov 27;288(20):2569-78.
- (110) He FJ, Nowson CA, Lucas M, MacGregor GA. Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *J Hum Hypertens* 2007 Sep;21(9):717-28.
- (111) Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006 Oct;136(10):2588-93.
- (112) Brunner EJ, Thorogood M, Rees K, Hewitt G. Intervenciones dietéticas para la reducción del riesgo cardiovascular (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus* 2007 [accedido noviembre 2007]; Disponible en: www.update-software.com.
- (113) Thompson RL, Summerbell CD, Hooper L, Higgins JPT, Little PS, Talbot D, et al. Asesoramiento dietético por un dietista versus otro profesional de la salud o

- recursos de autoayuda para reducir el colesterol en sangre (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus 2007 [accedido noviembre 2007]; Disponible en: www.update-software.com.
- (114) Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zamboni A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000 Oct;95(10):1505-23.
- (115) Di CA, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De GG. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002 Jun 18;105(24):2836-44.
- (116) Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999 Dec 11;319(7224):1523-8.
- (117) Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007 Aug 15;298(7):786-98.
- (118) Encuesta de Salud de la CAPV 2002. Departamento de Sanidad 2004 [accedido noviembre 2007]; Disponible en: www.euskadi.net
- (119) Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S364-S369.
- (120) Abenhaim L, Rossignol M, Valat JP, Nordin M, Avouac B, Blotman F, et al. The role of activity in the therapeutic management of back pain. Report of the International Paris Task Force on Back Pain. *Spine* 2000 Feb 15;25(4 Suppl):1S-33S.
- (121) Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking and Non-HDL-C in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol* 2005;8(2):102-7.
- (122) Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999 Jul;53(7):514-22.
- (123) Stensel D. Primary prevention of CVD: physical activity. *BMJ Publishing Group* 2007 [accedido noviembre 2007]; Disponible en: www.clinicalevidence.bmj.com
- (124) National Institute for Health and Clinical Excellence. Four commonly used methods to increase physical activity: brief interventions in primary care, exercise referral schemes, pedometers and community-based exercise programmes for walking and cycling. NHS 2006 [accedido febrero 2008]; Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH002_physical_activity.pdf
- (125) Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Austin MA, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of

- treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technology Assessment vol 8:nº21 2004 [accedido noviembre 2007]; Disponible en: <http://www.ncchta.org/>
- (126) Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005 Oct;29(10):1153-67.
- (127) McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003 Dec 2;139(11):933-49.
- (128) Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006 Apr 1;332(7544):752-60.
- (129) Burr ML, shfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003 Feb;57(2):193-200.
- (130) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999 Aug 7;354(9177):447-55.
- (131) Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006 Nov;189(1):19-30.
- (132) Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol* 2005 Jul 4;96(1A):3D-9D.
- (133) Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2006 Feb;25(1):41-8.
- (134) Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol. *Pharmacotherapy* 2005 Feb;25(2):171-83.
- (135) Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003 Aug;78(8):965-78.

- (136) Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000 Mar 25;320(7238):861-4.
- (137) Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005 Feb;81(2):397-408.
- (138) Reynolds K, Chin A, Lees KA, Nguyen A, Bujnowski D, He J. A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *Am J Cardiol* 2006 Sep 1;98(5):633-40.
- (139) Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007 Apr;85(4):1148-56.
- (140) Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2000 Sep 19;133(6):420-9.
- (141) Ulbricht C, Basch E, Szapary P, Hammerness P, Axentsev S, Boon H, et al. Guggul for hyperlipidemia: a review by the Natural Standard Research Collaboration. *Complement Ther Med* 2005 Dec;13(4):279-90.
- (142) Thompson Coon JS, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: a systematic view. *J Fam Pract* 2003 Jun;52(6):468-78.
- (143) 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. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
- (144) Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987 Nov 12;317(20):1237-45.
- (145) A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978 Oct;40(10):1069-118.
- (146) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984 Jan 20;251(3):351-64.
- (147) Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003 Dec;41(12):567-77.

- (148) Cucherat M, Lievre M, Gueyffier F. Clinical benefits of cholesterol lowering treatments. Meta-analysis of randomized therapeutic trials. *Presse Med* 2000 May 13;29(17):965-76.
- (149) Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006 Nov 27;166(21):2307-13.
- (150) Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007 Oct 11;357(15):1477-86.
- (151) Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease—a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007 Nov;154(5):943-53.
- (152) Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005 Apr 11;165(7):725-30.
- (153) Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975 Jan 27;231(4):360-81.
- (154) Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jan 18;45(2):185-97.
- (155) Guyton JR, Blazing MA, Hagar J, Kashyap ML, Knopp RH, McKenney JM, et al. Extended-release niacin vs gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Niaspan-Gemfibrozil Study Group. *Arch Intern Med* 2000 Apr 24;160(8):1177-84.
- (156) Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002 Jul 22;162(14):1568-76.
- (157) McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007 Jun;192(2):432-7.
- (158) Wink J, Giacoppe G, King J. Effect of very-low-dose niacin on high-density lipoprotein in patients undergoing long-term statin therapy. *Am Heart J* 2002 Mar;143(3):514-8.

- (159) Davignon J, Roederer G, Montigny M, Hayden MR, Tan MH, Connelly PW, et al. Comparative efficacy and safety of pravastatin, nicotinic acid and the two combined in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1994 Feb 15;73(5):339-45.
- (160) Alvarez CA, Diaz GL, Lopez F, V, Prieto Diaz MA, Suarez GS. Comparison of the SCORE and Framingham models in calculating high cardiovascular risk for a sample of males within the 45-65 age range in Asturias, Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2005 Jul;79(4):465-73.
- (161) Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2004 Oct;14(9):705-21.
- (162) Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001 Aug 4;358(9279):351-5.
- (163) Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, Scarpa R, Thijs L, Pessina AC, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005 Dec;53(12):2159-64.
- (164) Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007 Dec 1;370(9602):1829-39.
- (165) Arteagoitia JM, Larranaga MI, Rodriguez JL, Fernandez I, Pinies JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetologia* 2003 Jul;46(7):899-909.
- (166) Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001 Dec;101(6):671-9.
- (167) Allemann S, Diem P, Egger M, Christ ER, Stettler C. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2006 Mar;22(3):617-23.
- (168) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 Aug 21;364(9435):685-96.

- (169) Costa J, Borges M, David C, Vaz CA. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006 May 13;332(7550):1115-24.
- (170) Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006 Jul;29(7):1478-85.
- (171) Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1151-7.
- (172) Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004 Apr 20;140(8):650-8.
- (173) Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Nov 26;366(9500):1849-61.
- (174) Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008 Jan 12;371(9607):117-25.
- (175) Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007 Aug;93(8):914-21.
- (176) Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004 Dec;35(12):2902-9.
- (177) Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006 May 3;295(17):2046-56.
- (178) Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004 May;57(5):640-51.

- (179) Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003 Mar 24;163(6):669-76.
- (180) LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999 Dec 22;282(24):2340-6.
- (181) Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000 Jul 4;102(1):21-7.
- (182) Rubins HB, Robins SJ, 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 high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999 Aug 5;341(6):410-8.
- (183) Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, et al. Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol* 1996 Apr;53(4):303-8.
- (184) Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995 Dec 23;346(8991-8992):1647-53.
- (185) Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004 Oct 15;117(8):596-606.
- (186) Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006 Sep 25;166(17):1814-21.
- (187) Bavry AA, Mood GR, Kumbhani DJ, Borek PP, Askari AT, Bhatt DL. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7(2):135-41.
- (188) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 Aug 10;355(6):549-59.
- (189) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004 Mar 6;363(9411):757-67.

- (190) Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008 Feb;39(2):497-502.
- (191) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica clínica sobre la Prevención Primaria y Secundaria del Ictus. Guía de Práctica clínica sobre la Prevención Primaria y Secundaria del Ictus. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC.2008.
- (192) Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007 Apr;45(4):645-54.
- (193) Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002 Nov 16;325(7373):1139.
- (194) 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 Jan;85(1):37-45.
- (195) Assmann G, Schulte H. Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol* 1992 Dec 14;70(19):10H-3H.
- (196) Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001 Dec 18;104(25):3046-51.
- (197) Garg A, Simha V. Update on dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 May;92(5):1581-9.
- (198) Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007 Apr 10;176(8):1113-20.
- (199) Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006 May;19(3):310-6.
- (200) Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997 May;65(5 Suppl):1645S-54S.
- (201) Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007 Sep 6;357(10):1009-17.

- (202) Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. *World J Gastroenterol* 2006 Nov 28;12(44):7197-202.
- (203) Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med* 2008 Jan;121(1):10-2.
- (204) Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998 Sep;27(3):551-67, viii.
- (205) Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989 Jan;79(1):8-15.
- (206) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002 Jan 16;287(3):356-9.
- (207) Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Jan;17(1):107-13.
- (208) Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007 Nov 22;357(21):2109-22.
- (209) Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007 Apr 19;356(16):1620-30.
- (210) Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 Aug;27(8):1803-10.
- (211) Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005 May 17;45(10):1649-53.
- (212) Pauciuolo P, Borgnino C, Paoletti R, Mariani M, Mancini M. Efficacy and safety of a combination of fluvastatin and bezafibrate in patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). *Atherosclerosis* 2000 Jun;150(2):429-36.
- (213) Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005 Feb 15;95(4):462-8.

- (214) Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Pehlivanidis AN, Kontopoulos AG. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. *J Cardiovasc Risk* 2002 Feb;9(1):33-9.
- (215) Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La GL, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004 Dec 1;292(21):2585-90.
- (216) Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 Jul;13(7):417-26.
- (217) Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001 Jul;35(7-8):908-17.
- (218) Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005 Jan 1;95(1):120-2.
- (219) Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003 May 20;107(19):2409-15.
- (220) Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005 Mar;149(3):464-73.
- (221) Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007 Mar 1;99(5):673-80.
- (222) Barrios V, Amabile N, Paganelli F, Chen JW, Allen C, Johnson-Levonas AO, et al. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005 Dec;59(12):1377-86.
- (223) Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005 Jul;21(7):1123-30.

- (224) Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec 18;40(12):2125-34.
- (225) Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004 Aug;58(8):746-55.
- (226) Denke M, Pearson T, McBride P, Gazzara RA, Brady WE, Tershakovec AM. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2006 Sep;3(2):93-102.
- (227) Farnier M, Volpe M, Massaad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2005 Jul 10;102(2):327-32.
- (228) Feldman T, Koren M, Insull W, Jr., McKenney J, Schrott H, Lewin A, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004 Jun 15;93(12):1481-6.
- (229) Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc* 2006 Dec;81(12):1579-88.
- (230) McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevovskaya I, Carlson G, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006 Apr 18;47(8):1584-7.
- (231) Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003 Apr;24(8):717-28.
- (232) Patel JV, Hughes EA. Efficacy, safety and LDL-C goal attainment of ezetimibe 10 mg-simvastatin 20 mg vs. placebo-simvastatin 20 mg in UK-based adults with coronary heart disease and hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2006 Aug;60(8):914-21.

- (233) Masana L, Mata P, Gagne C, Sirah W, Cho M, Johnson-Levonas AO, et al. Long-term safety and, tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Ther* 2005 Feb;27(2):174-84.
- (234) Saseen J, Tweed E, Crawford P. Clinical inquiries. What are effective medication combinations for dyslipidemia? *J Fam Pract* 2006 Jan;55(1):70-2.
- (235) Bard JM, Ose L, Hagen E, Duriez P, Pfister P, Fruchart JC, et al. Changes in plasma apolipoprotein B-containing lipoparticle levels following therapy with fluvastatin and cholestyramine. European Fluvastatin Study Group. *Am J Cardiol* 1995 Jul 13;76(2):65A-70A.
- (236) Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann Intern Med* 1996 Dec 15;125(12):990-1000.
- (237) Eriksson M, Hadell K, Holme I, Walldius G, Kjellstrom T. Compliance with and efficacy of treatment with pravastatin and cholestyramine: a randomized study on lipid-lowering in primary care. *J Intern Med* 1998 May;243(5):373-80.
- (238) Jacotot B, Banga JD, Waite R, Peters TK. Long-term efficacy with fluvastatin as monotherapy and combined with cholestyramine (a 156-week multicenter study). French-Dutch Fluvastatin Study Group. *Am J Cardiol* 1995 Jul 13;76(2):41A-6A.
- (239) McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, Conner WT. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res* 2002 Jun;51(6):715-21.
- (240) Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006 Jan;28(1):26-35.
- (241) Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006 Jan 4;295(1):74-80.
- (242) Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001 Jun 15;110(9):716-23.
- (243) Guallar E, Goodman SN. Statins and cancer: a case of meta-uncertainty. *Am J Med* 2001 Jun 15;110(9):738-40.
- (244) Bonovas S, Sitaras NM. Does pravastatin promote cancer in elderly patients? A meta-analysis. *CMAJ* 2007 Feb 27;176(5):649-54.

- (245) Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 Aug;62(8):879-87.
- (246) Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003 Apr 2;289(13):1681-90.
- (247) Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001 Sep;12(5):565-9.
- (248) de DS, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004 May;24(5):584-91.
- (249) Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007 Feb;29(2):253-60.
- (250) Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007 Mar 19;99(6A):3C-18C.
- (251) Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000 Dec;15(12):1993-9.
- (252) Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004 Sep;66(3):1123-30.
- (253) Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM, et al. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs—do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995 Apr 27;332(17):1125-31.
- (254) Turner SW, Jungbluth GL, Knuth DW. Effect of concomitant colestipol hydrochloride administration on the bioavailability of diltiazem from immediate- and sustained-release formulations. *Biopharm Drug Dispos* 2002 Dec;23(9):369-77.
- (255) al-Balla SR, el-Sayed YM, al-Meshal MA, Gouda MW. The effects of cholestyramine and colestipol on the absorption of diclofenac in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994 Aug;32(8):441-5.
- (256) Neuvonen PJ, Kivisto K, Hirvisalo EL. Effects of resins and activated charcoal on the absorption of digoxin, carbamazepine and frusemide. *Br J Clin Pharmacol* 1988 Feb;25(2):229-33.

- (257) Hunninghake DB, Hibbard DM. Influence of time intervals for cholestyramine dosing on the absorption of hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther* 1986 Mar;39(3):329-34.
- (258) Johansson C, Adamsson U, Stierner U, Lindsten T. Interaction by cholestyramine on the uptake of hydrocortisone in the gastrointestinal tract. *Acta Med Scand* 1978;204(6):509-12.
- (259) Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, Guyton JR. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. *Am J Cardiol* 2007 Mar 19;99(6A):47C-55C.
- (260) Goldberg AC. A meta-analysis of randomized controlled studies on the effects of extended-release niacin in women. *Am J Cardiol* 2004 Jul 1;94(1):121-4.
- (261) Knopp RH, Dujovne CA, Le BA, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003 Jun;57(5):363-8.
- (262) Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003 Apr;24(8):729-41.
- (263) Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001 Aug;23(8):1209-30.
- (264) Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002 Nov 15;90(10):1092-7.
- (265) Smellie WS. Testing pitfalls and summary of guidance in lipid management. *BMJ* 2006 Jul 8;333(7558):83-6.
- (266) Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, Jr., et al. 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.
- (267) Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991 May 1;133(9):884-99.

- (268) American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998 Jan;101(1 Pt 1):141-7.
- (269) National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992 Mar;89(3):495-501.
- (270) O'Loughlin J, Lauzon B, Paradis G, Hanley J, Levy E, Delvin E, et al. Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2004 Jun;113(6):1723-7.
- (271) Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007 Jul;120(1):e189-e214.
- (272) Brotons C, Gabriel Sanchez J. Patrón de la distribución de colesterol total y c-HDL en niños y adolescentes españoles: estudio RICARDIN. *Med Clin (Barc)* 2000 Nov 18;115(17):644-9.
- (273) Friedman LA, Morrison JA, Daniels SR, McCarthy WF, Sprecher DL. Sensitivity and specificity of pediatric lipid determinations for adult lipid status: findings from the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study. *Pediatrics* 2006 Jul;118(1):165-72.
- (274) Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JI, Maurer KR, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 1998 Nov;27(6):879-90.
- (275) Labarthe DR, Nichaman MZ, Harrist RB, Grunbaum JA, Dai S. Development of cardiovascular risk factors from ages 8 to 18 in Project HeartBeat! Study design and patterns of change in plasma total cholesterol concentration. *Circulation* 1997 Jun 17;95(12):2636-42.
- (276) Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, gado-Rodriguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc)* 2005 Apr 30;124(16):606-12.
- (277) Poustie VJ, Rutherford P. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD001918.
- (278) Lauer RM, Obarzanek E, Hunsberger SA, Van HL, Hartmuller VW, Barton BA, et al. Efficacy and safety of lowering dietary intake of total fat, saturated fat, and

cholesterol in children with elevated LDL cholesterol: the Dietary Intervention Study in Children. *Am J Clin Nutr* 2000 Nov;72(5 Suppl):1332S-42S.

- (279) Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 1996 Jul;129(1):42-9.
- (280) Ferguson MA, Gutin B, Le NA, Karp W, Litaker M, Humphries M, et al. Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 Aug;23(8):889-95.
- (281) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 Jun 14;361(9374):2005-16.

GUÍA de
PRÁCTICA CLÍNICA
**sobre el manejo
de los lípidos**
como factor de riesgo
cardiovascular



Osakidetza

