

Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2017

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la red Bibliotekak del Gobierno Vasco:
<http://www.bibliotekak.euskadi.eus/WebOpac>

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 1ª, Abril 2017

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Editores: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14 - 48010 Bilbao

NIPO: 680-16-100-6 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBA; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Índice

Presentación	9
Autoría y Colaboraciones	11
Preguntas para responder	13
Niveles de evidencia y grados de recomendaciones	17
Recomendaciones de la GPC	21
1. Introducción	31
2. Alcance y objetivos	36
3. Metodología	37
4. Evaluación del riesgo cardiovascular	41
4.1. Cálculo del riesgo cardiovascular	41
4.2. Cribado de dislipemia	47
4.3. Evaluación inicial	49
4.4. Sospecha de hipercolesterolemia familiar	59
5. Medidas no farmacológicas	63
5.1. Estilos de vida	63
5.2. Alimentos funcionales	74
5.3. Plantas medicinales	78
6. Tratamiento farmacológico	80
6.1. Tratamiento farmacológico en prevención primaria	80
6.2. Tratamiento farmacológico en prevención secundaria	84
6.3. Efectos secundarios de las estatinas	101
7. Tratamiento farmacológico en ancianos	109
8. Tratamiento de la hipertrigliceridemia	116
9. Tratamiento de pacientes con descenso aislado de c-HDL	123
10. Hiperlipidemia mixta	125
11. Indicaciones del tratamiento farmacológico combinado	128

12. Consideraciones en pacientes diabéticos	133
13. Valoración inicial y seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico	140
14. Criterios de derivación	142
15. Difusión e implementación	143
16. Líneas de investigación futura	148
Anexos	
Anexo 1. Dieta mediterránea	151
Anexo 2. Ejemplo de dietas	151
Anexo 3. Consejos para elaborar comida rápida y sana	153
Anexo 4. Consejos para perder peso: dieta y ejercicio	154
Anexo 5. Fármacos hipolipemiantes: precauciones, contraindicaciones, interacciones y reacciones adversas	155
Anexo 6. Interacciones de las estatinas	157
Anexo 7. Costes de las estatinas	160
Anexo 8. Algoritmo de actuación en prevención primaria	161
Anexo 9. Algoritmo de actuación en prevención secundaria	162
Anexo 10. Algoritmo de actuación en la hipertrigliceridemia	163
Anexo 11. Valoración y seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico	164
Anexo 12. Criterios MEDPED para el diagnóstico clínico de la hipercolesterolemia familiar	165
Anexo 13. Cálculo de riesgo coronario a 10 años- REGICOR	166
Anexo 14. Declaración de conflicto de intereses (autores/as y revisores/as)	170
Anexo 15. Abreviaturas	171
Bibliografía	174

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla, han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), «conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes».

Entre las prioridades del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se encuentra consolidar la elaboración de GPC, coordinada desde GuíaSalud, en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS). Es en este contexto en el que se enmarca la presente Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte en la mayoría de los países industrializados. Si bien, en los últimos 20 años la mortalidad cardiovascular ha disminuido de forma continuada, estos datos optimistas no deben ocultar que las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país.

La elaboración de una GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular, que responda a las preguntas que los profesionales se plantean a la hora de abordar el tratamiento de los lípidos, requiere tener en cuenta la prevalencia de los factores de RCV y el escenario actual de morbimortalidad del estado español por enfermedad cardiovascular.

Esta guía es el resultado del gran esfuerzo realizado por un grupo de profesionales sanitarios pertenecientes a distintas especialidades y sociedades científicas, y representantes de varias Sociedades Científicas implicadas en esta enfermedad.

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación agradecemos a todas estas personas el trabajo realizado y esperamos que pueda ayudar a profesionales y pacientes en la toma de decisiones, mejorando la adecuación de los tratamientos y la calidad de vida de la población afectada por este problema de salud.

Elena Andradas Aragonés
Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación

Autoría y Colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular

Idoia Alcorta Michelena, médica de familia, OSI Bidasoa, Gipuzkoa.

Ricardo San Vicente Blanco, médico de familia, OSI Zumarraga, Gipuzkoa.

Itxasne Lekue Alkorta, farmacéutica, OSI Barakaldo-Sestao, Bizkaia.

Carmela Mozo Avellaned, farmacéutica, Comarca Gipuzkoa.

Javier Urraca García Madinabeitia, médico de familia, Comarca Araba.

Nora Ibarгойen Roteta, metodóloga, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz, (Araba/Álava).

Colaboración

Rosana Fuentes Gutiérrez, Gestora de Proyectos, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz, (Araba/Álava).

Asun Gutiérrez Iglesias, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), labor editorial y de difusión, (Araba/Álava).

Ana Belén Arcellares Díez, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), labor editorial y de difusión, (Araba/Álava).

Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), labor editorial y de difusión, (Araba/Álava).

Eva Reviriego Rodrigo, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), labor editorial y de difusión, (Araba/Álava).

Revisión externa

Carlos Fernández Oropesa, farmacéutico, Servicio Andaluz de Salud.

Fernando Uribe Oyarbide, médico de familia OSI Barakaldo-Sestao.

Félix Miguel García, médico de familia, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Roberto Elosua Llanos, Epidemiología i genètica cardiovascular, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques.

Marta Alcaraz Borrajo, Coordinadora Grupos Evaluación de Medicamentos, Subdirección de Farmacia y PS. Servicio Madrileño de Salud.

Juan F Ascaso Gimilio, Catedrático – Jefe De Servicio De Endocrinología, Universitat De Valencia – Hospital Clínico de Valencia.

Manuel Suárez Tembra, Médico adjunto, Hospital San Rafael. A Coruña.

Agradecimientos

Al Centro de Salud de Durango de Osakidetza, por las facilidades logísticas para la realización de las reuniones.

Sociedades Colaboradoras

Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA).

Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP).

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC).

Sociedad Vasca de Medicina de Familia y Comunitaria (OSATZEN)- Grupo Cardiovascular.

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría y revisión externa de la GPC.

Declaración de interés

Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la revisión externa, han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 14.

Preguntas para responder

Evaluación del riesgo cardiovascular

Cálculo del riesgo cardiovascular

1. ¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en población general en nuestro entorno?
2. ¿Cuál debe ser el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?

Cribado de dislipemia

3. ¿Es efectivo el cribado del riesgo coronario en población general para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?*
4. ¿Cuáles son las edades límite del cribado y con qué periodicidad se debe de realizar este para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?*

Evaluación inicial

5. ¿Qué pruebas deben incluirse en el estudio inicial de un paciente para valoración de su riesgo coronario?*
6. ¿En qué condiciones se deben realizar las pruebas analíticas?*
7. ¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?
8. ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria, en prevención secundaria y en el paciente con diabetes?

Sospecha de hipercolesterolemia familiar

9. ¿Qué parámetros definen la hipercolesterolemia familiar?*
10. ¿Cuándo debemos sospechar una hipercolesterolemia familiar (HF)?*
11. ¿Qué herramienta se debe utilizar cuando se sospecha una hipercolesterolemia familiar?*

Medidas no farmacológicas

Estilos de vida

12. ¿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?

13. ¿Qué intervenciones son más eficaces para conseguir modificar el estilo de vida en pacientes con dislipemia?
14. ¿Cuánto tiempo debemos esperar con modificaciones de estilo de vida antes de iniciar tratamiento hipolipemiante?*

Alimentos funcionales

15. ¿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?

Plantas medicinales

16. ¿Son eficaces las plantas medicinales en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?*

Tratamiento farmacológico

Tratamiento farmacológico en prevención primaria

17. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en la prevención de enfermedad cardiovascular?

Tratamiento farmacológico en prevención secundaria

18. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo?
19. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con accidente cerebrovascular agudo?
20. ¿Cuándo hay que tratar con estatinas a pacientes con enfermedad arterial periférica?
21. ¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar para el tratamiento en prevención secundaria?
22. ¿Cuál es el tratamiento hipolipomiante más efectivo después de la estatina en prevención secundaria?

Efectos secundarios de las estatinas

23. ¿Cuáles son los efectos secundarios importantes demostrados de las estatinas?

Tratamiento farmacológico en ancianos

24. ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?

25. ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?
26. ¿Se debe suspender y cuándo el tratamiento con estatinas en pacientes ancianos (>74 años)?

Tratamiento de la hipertrigliceridemia

27. ¿Son los triglicéridos un factor de riesgo cardiovascular?
28. ¿Qué parámetros definen la hipertrigliceridemia?
29. ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia?

Tratamiento de pacientes con descenso aislado de c-hdl

30. ¿Hay que tratar con hipolipemiantes a personas con c-HDL bajo?*

Hiperlipidemia mixta

31. ¿Cómo tratar una hiperlipidemia mixta?

Indicaciones del tratamiento farmacológico combinado

32. ¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?

Consideraciones en pacientes diabéticos

33. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes en prevención primaria?
34. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en pacientes con diabetes?

Valoración inicial y seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico

35. ¿Cuál debe ser la actitud en relación a los lípidos en el seguimiento de un paciente en función de su riesgo coronario?*

Criterios de derivación

36. ¿Qué pacientes deben derivarse desde atención primaria a especializada?*

Niveles de evidencia y grados de recomendaciones

Sistema GRADE

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir la calidad si	Aumentar la calidad si
Alta	ECA	Limitación en el diseño Importante (-1) Muy importante (-2)	Asociación <ul style="list-style-type: none"> Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1)) Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos (+2)) Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada			
Baja	Estudios observacionales	Inconsistencia (-1)	
Muy baja	Otros tipos de diseño	Evidencia directa Alguna incertidumbre (-1) Gran incertidumbre (-2) Datos imprecisos (-1) Sesgo de publicación Alta probabilidad (-1)	

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

Implicaciones de una recomendación fuerte		
Pacientes	Clínicos	Gestores/Planificadores
La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones

Implicaciones de una recomendación débil		
Pacientes	Clínicos	Gestores/Planificadores
La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el/la médico/a tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Sistema SIGN (Utilizado en la GPC base)

Niveles de evidencia de SIGN para estudios de intervención

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 de SIGN para estudios de intervención

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 compuesta 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 compuesta 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

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 de SIGN para estudios de tipo diagnóstico

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 sistematicas 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 filosofía, 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 la que 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 de SIGN para estudios de tipo diagnóstico

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

Recomendaciones de la GPC

Evaluación del riesgo cardiovascular

Cálculo del riesgo cardiovascular	
Débil	Se sugiere la utilización de tablas adaptadas y validadas a la población de nuestro entorno epidemiológico.
Débil	Se sugiere la utilización de la ecuación de riesgo REGICOR en la valoración inicial del riesgo en las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. En el grupo de edad entre 40 y 65 años se podría utilizar también SCORE en la valoración inicial del riesgo cardiovascular.
Fuerte	Se recomienda no calcular el riesgo coronario según la ecuación de riesgo REGICOR en personas mayores de 74 años, ni ante la presencia de enfermedad vascular establecida, hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas.
Fuerte	Se recomienda no calcular el riesgo cardiovascular según la ecuación SCORE en personas mayores de 65 años, ni ante la presencia de enfermedad vascular establecida, hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas.
Débil	Se sugiere no calcular el riesgo coronario según la ecuación de riesgo REGICOR en situaciones en las que la cifra de colesterol total sea >320 mg/dl o c-LDL >230 mg/dl.
√	A partir de un nivel de LDL > 190 mg/dl o de un nivel de CT >290 mg/dl habría que descartar hiperlipemias genéticas teniendo en cuenta otros signos clínicos, como xantomas tendinosos o arco corneal en mayores de 45 años) y antecedentes de enfermedad precoz en el caso índice o en los familiares de primer grado.
Cribado de dislipemia	
√*	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 cuatro años.
	En personas mayores de 75 años no hay evidencias que apoyen el cálculo del riesgo coronario.

Evaluación inicial	
√*	En el estudio inicial del paciente, además de recoger los datos necesarios para calcular el RC según la ecuación del proyecto REGICOR, se debe realizar una anamnesis detallada sobre los antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular o de alteraciones lipídicas en parientes de primer grado, así como registrar los datos de peso y talla.
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 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 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 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.
Débil	Se sugiere tener en cuenta la historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (hombres <55 años y mujeres < 65 años) como factor que puede aumentar su riesgo cardiovascular.
Débil	Se sugiere no considerar otros marcadores (como la PCR, el ITB, el calcio en arteria coronaria) para el cálculo del RCV.
Fuerte	No se recomienda el tratamiento por niveles objetivo de c-LDL para la prevención primaria de eventos cardiovasculares.
Fuerte	No se recomienda el tratamiento por niveles objetivo de c-LDL para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

Fuerte	No se recomienda el tratamiento por niveles objetivo de c-LDL para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes.
√*	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 en los que las cifras de colesterol total son superiores a 320 mg/dl o cifras de c-LDL > 230 mg/dl**.
√*	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 Dutch MedPed (Dutch Lipid Clinic Network) y consultar con la atención especializada.

Medidas no farmacológicas

Estilos de vida	
Fuerte	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.
Fuerte	Se recomienda la realización de actividad física al menos 30 minutos al día.
Fuerte	Se recomienda aconsejar a la población general y a los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular que no superen los límites de riesgo en el consumo de alcohol.
Débil	Se sugiere no superar 2 unidades/día de consumo 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.
Débil	Se sugiere disminuir la ingesta calórica y aumentar la actividad física en pacientes con sobrepeso u obesidad.
Débil	Se sugiere estrategias de intervención basadas en consejo dietético y/o actividad física de manera continuada en pacientes seleccionados.
Débil	Se sugiere seleccionar aquellas estrategias que mejor se adapten a las preferencias, estilos de vida y valores de los pacientes.

√	Se sugiere la estrategia de las 5 Aes (Averiguar, aconsejar, acordar, Ayudar y Asegurar) como estrategia más factible en nuestro medio.
√	Se recomienda adherirse a los recursos locales sobre mejoras de estilo de vida.
√*	Se recomienda, previamente al inicio del tratamiento hipolipemiante, comenzar con dieta y actividad física durante seis meses.
Alimentos funcionales	
Fuerte	No se recomienda utilizar suplementos de omega-3 para disminuir la morbilidad cardiovascular, ni en prevención primaria ni secundaria.
Fuerte	No se recomienda utilizar suplementos de fitosteroles en la prevención de enfermedad cardiovascular.
Fuerte	No se recomienda la utilización de soja en la prevención de enfermedad cardiovascular.
Plantas medicinales	
A*	No se recomienda la utilización de plantas medicinales para disminuir el riesgo coronario.

Tratamiento farmacológico

Tratamiento farmacológico en prevención primaria	
Fuerte	Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RCV >15 % según la ecuación de REGICOR. La indicación de tratamiento farmacológico debe ir precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable.
Fuerte	Se recomienda considerar medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RCV entre el 10 y el 15 % según la ecuación de REGICOR. El inicio de tratamiento debe realizarse tras intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (HTA, tabaquismo, etc).
Fuerte	Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RCV entre el 10 y el 15 % según la ecuación de 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).

√	Se sugiere establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en pacientes con cifras de colesterol superiores a 320 mg/dl y/o a 230 mg/dl de c-LDL.
Fuerte	Se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas en personas con niveles de RCV < 10 % según la ecuación de REGICOR.
√	Se recomienda promover/ insistir en las medidas no farmacológicas y reducir la dosis o cambiar de estatinas en los pacientes que teniendo indicación de tratamiento con una estatina en prevención primaria no las toleren.
Tratamiento farmacológico en prevención secundaria	
Fuerte	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, considerándose seguras las dosis altas de las mismas exceptuando la dosificación de Simvastatina 80mg.
Débil	Se sugiere no considerar la opción de tratar con estatinas de forma temprana (en las dos primeras semanas tras el evento) a los pacientes que hayan sufrido un ACV o un AIT.
Fuerte	Se recomienda que en los individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada (enfermedad coronaria, o diabetes, o historia de amputación o de intervención arterial periférica o angioplastia) se utilicen estatinas a dosis moderadas.
Fuerte	Se recomienda la utilización de estatinas en prevención cardiovascular secundaria independientemente de las cifras de colesterol.
Fuerte	Se recomienda utilizar estatinas que han demostrado reducción de morbimortalidad cardiovascular en prevención cardiovascular secundaria: simvastatina, atorvastatina y pravastatina.
Débil	Se sugiere la utilización de dosis moderadas de estatinas frente a dosis altas en pacientes en prevención secundaria cardiovascular.
Débil	Se sugiere la utilización de dosis intensivas de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo.
Fuerte	Se recomienda en pacientes en prevención secundaria y con intolerancia a las estatinas bajar la dosis o cambiar a otra estatina.
Fuerte	Se recomienda que si persiste la intolerancia a estatinas a pesar de las medidas anteriores, se utilicen fibratos.
√	En caso de intolerancia a estatinas y fibratos se sugiere como otras opciones el uso de ezetimiba o resinas.

Tratamiento en ancianos

Débil	Se sugiere considerar la opción de iniciar tratamiento con estatinas en prevención primaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular >74 años. Previo al inicio de tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida de los pacientes y de manera explícita su opinión sobre el tema.
Fuerte	Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención secundaria en pacientes mayores de 74 años. Previo al inicio de tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida de los pacientes y de manera explícita su opinión sobre el tema.
√	Se sugiere considerar la opción de suspender el tratamiento con estatinas y evaluar la situación clínica del paciente y su pronóstico de vida de manera repetida para evaluar beneficios y riesgos.

Tratamiento de la hipertrigliceridemia

Débil	Se sugiere no considerar de forma aislada los niveles de TG como factor de riesgo cardiovascular.
Débil	Se sugiere como primera medida disminuir el peso, reducir el consumo de hidratos de carbono, reducir el consumo de grasa, aumentar la actividad física y reducir o eliminar el consumo de alcohol en los pacientes con niveles de TG >200mg.
Débil	Se sugiere en personas con niveles de TG>1000 mg/dl la posibilidad de tratar con fármacos que reducen los niveles de TG.

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 bajas de c-HDL sin tener en cuenta el riesgo coronario según la función de REGICOR.

Hiperlipidemia mixta

✓	Se recomienda en pacientes con hiperlipidemia mixta, investigar si se trata de una dislipemia de carácter hereditario.
✓	Se recomienda calcular el riesgo coronario según la ecuación de REGICOR en paciente con hiperlipidemia mixta sin antecedentes familiares o personales de dislipemia hereditaria.
✓	Se recomienda considerar como pacientes de alto riesgo los pacientes con dislipemias genéticas (sobre todo la hipercolesterolemia familiar combinada).

Indicaciones del tratamiento farmacológico combinado

Fuerte	No se recomienda la utilización de tratamiento combinado de estatinas con otros hipolipemiantes para disminuir el número de eventos cardiovasculares en pacientes de alto RCV o en prevención secundaria.
---------------	---

Consideraciones en pacientes diabéticos

Débil	Se sugiere estimar el riesgo coronario en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular para tomar decisiones de intervención hipolipemiante.
Débil	Se sugiere la utilización de las tablas del proyecto REGICOR en la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria.
Fuerte	Se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas, junto con cambios en el estilo de vida, en pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años de edad con un riesgo coronario mayor del 10 % en las tablas del proyecto REGICOR.
Débil	Se sugiere individualizar la recomendación en función de los factores de riesgo cardiovascular del paciente en los diabéticos mayores de 75 años.
Débil	Se sugiere considerar la administración de fibratos en pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo coronario mayor del 10% en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas.
Fuerte	Se recomienda no usar ezetimiba en población diabética
Fuerte	Se recomienda no asociar fibratos a las estatinas en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Valoración inicial y seguimiento de las personas en tratamiento farmacológico

D*	Tras inicio de 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 descender 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

√*	<p>Se recomienda recurrir a una unidad de lípidos o, en su defecto, al especialista de 2º nivel de asistencia ante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La sospecha de hipercolesterolemia familiar. - Hiperlipidemias genéticas graves con perfiles lipídicos anormalmente elevados (CT > 400 o c-LDL > 260 mg/dl o TG > 1.000 mg/dl). - La necesidad de añadir otro fármaco. - Aparición de efectos adversos que requieran intervención especializada.
-----------	--

* Recomendaciones adoptadas de la GPC de Osakidetza de 2008

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte en la mayoría de los países industrializados. En España, el grupo de las enfermedades del sistema circulatorio se mantienen como la primera causa de muerte, siendo responsables del 30,3 % de las defunciones en el año 2012 (1).

Por sexos, las enfermedades cardiovasculares fueron la primera causa de mortalidad femenina, mientras que en los hombres fueron la segunda causa por detrás de los tumores.

Dentro del grupo de enfermedades circulatorias, las isquémicas del corazón (infarto, angina de pecho, ...) ocuparon el primer lugar en número de defunciones, aunque con un descenso del 0,2 % respecto al año anterior. A estas le siguieron las enfermedades cerebrovasculares, que aumentaron en un 2,3 % (1).

En las siguientes figuras (Figuras 1 y 2) se muestra la evolución durante los años 2003-2012 de la mortalidad por isquemia cardíaca y enfermedad cerebrovascular en hombres y mujeres menores de 65 años y mayores de 65 años (datos publicados por el Instituto de Salud Carlos III).

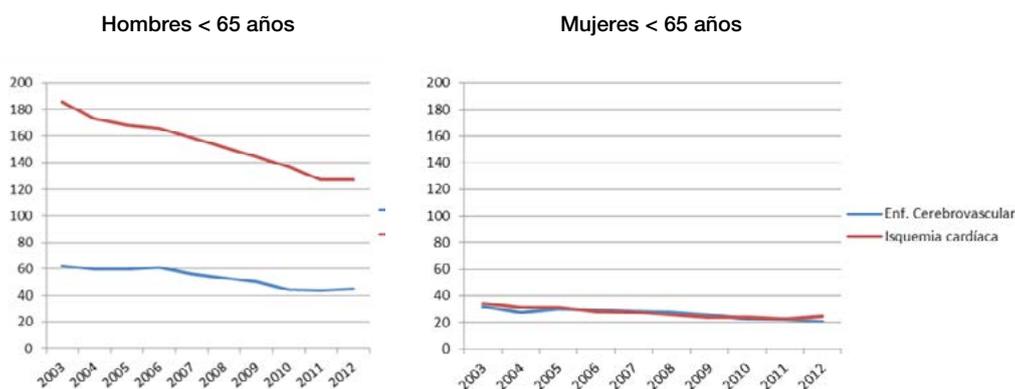


Figura 1. Tasas de mortalidad por isquemia cardíaca y enfermedad cerebrovascular en hombres y mujeres menores de 65 años de edad

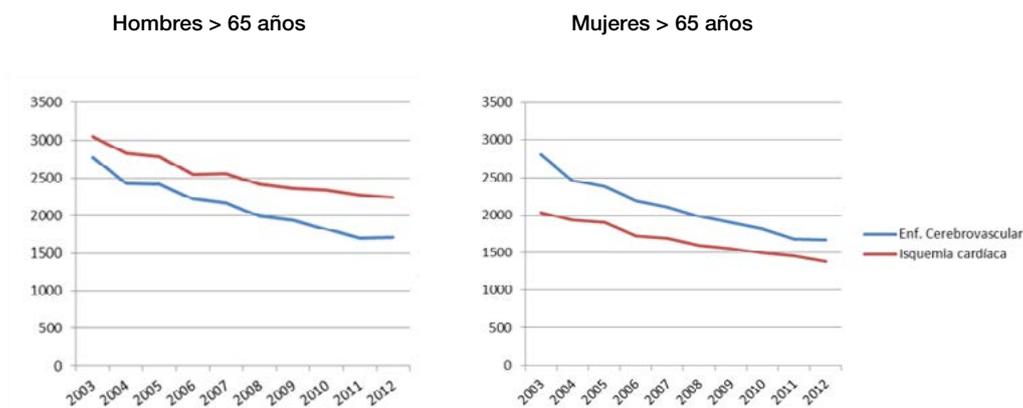


Figura 2. Tasas de mortalidad por isquemia cardíaca y enfermedad cerebrovascular en hombres y mujeres mayores de 65 años de edad

De los datos del estudio IBERICA se desprende que la tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en el estado español es baja en comparación con otros países industrializados, aunque existe una variabilidad considerable entre diferentes comunidades autónomas, con una tasa de incidencia de IAM casi un 50 % más baja en zonas de bajo riesgo como Gerona que en Murcia, que es la región con la incidencia más alta (2;3) (Figura 3).



Figura 3. Tasas estandarizadas de incidencia IAM 25-74 años

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. Como puede apreciarse en la Figura 4, el consumo de estatinas ha experimentado un fuerte crecimiento entre los años 2000 y 2012, lo que contrasta con la situación epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares en España, ya que su consumo ha aumentado en un 442 % (4).

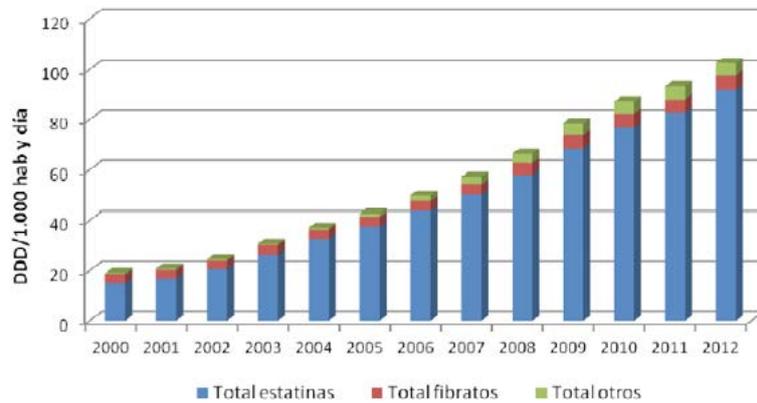


Figura 4. Utilización de hipolipemiantes en España

Entre las estatinas más utilizadas se encuentran atorvastatina y simvastatina, que conjuntamente representan el 78,2 % del consumo total de estatinas en España (Figura 5).

Con todo, el riesgo cardiovascular (RCV) y en consecuencia las tasas de episodios coronarios en España son mucho menores que las de la mayor parte de los países industrializados (5).

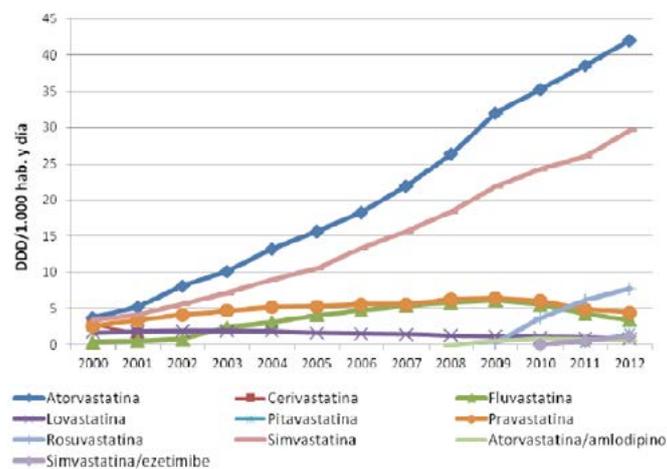


Figura 5. Consumo de estatinas en España

A nivel europeo existe una variación considerable en la mortalidad cardiovascular, tanto a nivel nacional como regional (6). En las figuras 6 y 7 se representan las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, respectivamente, tanto en hombres como en mujeres. Las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica más bajas se encuentran en Francia, Portugal, Italia, España, Suiza y Holanda.

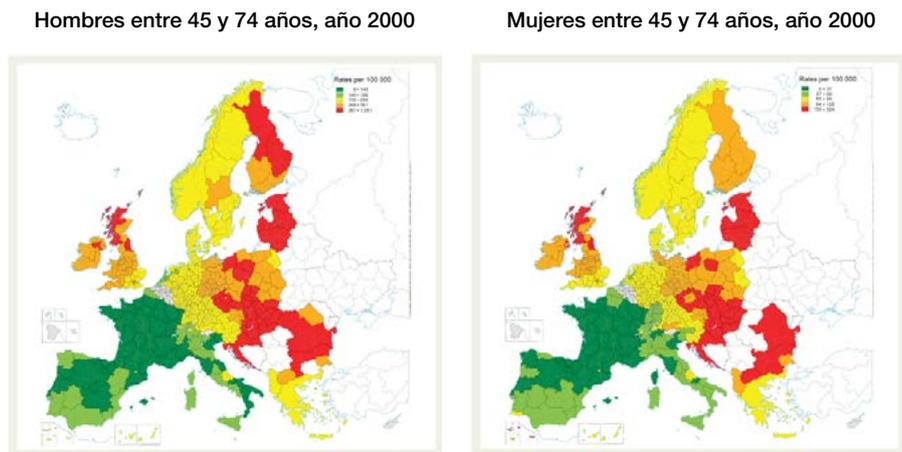


Figura 6. Tasas de mortalidad estandarizada por edad para isquemia cardíaca en las regiones de Europa

En cuanto a las tasas de mortalidad cerebrovascular, la variabilidad regional es mayor, siendo las tasas nacionales más bajas las de Suiza, Francia, Noruega, España, Holanda e Italia.

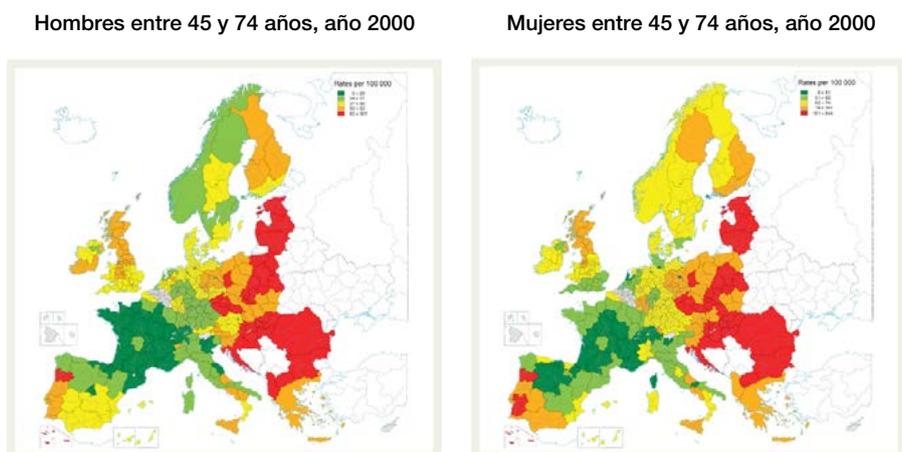


Figura 7. Tasas de mortalidad estandarizada por edad para enfermedad cerebrovascular en las regiones de Europa

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 (7). Estos aspectos son trascendentales a la hora de valorar las decisiones de intervención. Hay que subrayar que la práctica totalidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de prevención primaria se han efectuado sobre grupos de personas con un RCV mayor que el de las personas del estado español. En consecuencia, los beneficios esperables de una intervención serán menores que los observados por los estudios de referencia. Por ello, en España el número de pacientes que habría que tratar para prevenir un evento cardiovascular

(NNT) será mayor que el calculado en los países en los que se han efectuado dichos estudios de prevención en los que, como ya se ha señalado, el RCV es mayor.

Asimismo, las recomendaciones de las diferentes Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre hipercolesterolemia 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 (8-12).

Por todo lo anteriormente dicho, se ha creído necesaria la elaboración de una GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular que responda a las preguntas que el clínico se plantea a la hora de abordar el tratamiento de los lípidos, teniendo en cuenta la prevalencia de los factores de RCV y el escenario actual de morbimortalidad del estado español por enfermedad cardiovascular.

2. Alcance y Objetivos

La guía tiene como misión elaborar recomendaciones que sirvan de ayuda a los profesionales sanitarios del Sistema Nacional de Salud (SNS) 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 el tabaco, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes.
- El abordaje de las dislipemias en niños.

3. Metodología

Para la elaboración de la GPC se ha seguido el Manual Metodológico «Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud» (13) que puede ser consultado en la página Web de la Biblioteca de GPC del SNS, GuiaSalud.

En la elaboración de esta guía se ha utilizado como guía base la GPC de Osakidetza sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular publicada en 2008 (14), por su calidad metodológica y por estar incluida en el Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el SNS.

A continuación se describen los pasos seguidos en la elaboración de la presente guía.

Constitución del grupo elaborador de la Guía

El grupo elaborador de la guía lo han constituido tres médicos de familia, dos farmacéuticas de atención primaria y una metodóloga de Osteba.

Formulación de las preguntas en formato PICO

Para definir las preguntas clínicas que se iban a abordar en esta guía se partió de las 30 preguntas respondidas en la guía base de Osakidetza. Inicialmente, se excluyeron tres preguntas relacionadas con el manejo de las dislipemias en la población infantil. De las preguntas restantes, algunas fueron reformuladas y otras desglosadas en varias preguntas. Finalmente, el número de preguntas abordadas por la guía es de 37.

Las preguntas clínicas fueron definidas en formato PICO (Paciente/ Intervención/ Comparación/Resultados), y posteriormente se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios objeto de la búsqueda y el tipo de estudio más apropiado para responder a cada una de ellas.

Definición y valoración de los desenlaces críticos

Siguiendo la metodología del grupo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), el grupo elaborador de la guía ha definido de forma previa cuáles serían los desenlaces de interés para el paciente y ha valorado su importancia en una escala de 1 a 9 (de menos importante a más importante).

Estrategia de revisión y evaluación de la literatura

Para dar respuesta a las preguntas incluidas en la guía, se ha utilizado una estrategia mixta de actualización y adopción de las preguntas abordadas en la guía base (14). Aquellas preguntas que han sido adoptadas de la GPC de Osakidetza, así como sus recomendaciones, han sido señaladas con un asterisco (*).

Búsqueda de guías, revisiones y estudios individuales

Se ha realizado una búsqueda de guías publicadas o actualizadas a partir de 2008. Esta búsqueda se realizó en las bases de datos de la *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *Guideline International Network (GIN)*, *Tripdatabase* y *GuiaSalud*. En aquel momento se identificaron cinco guías, cuya calidad fue evaluada por pares con la herramienta *AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)* (15).

La guía que mayor puntuación obtuvo fue la guía del *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*, que sin embargo también fue publicada en 2008 (16).

El equipo investigador consideró que no era necesario realizar la actualización formal de 13 de las preguntas que incluía la guía de Osakidetza por el tipo de preguntas de las que se trataba (condiciones para realizar las pruebas analíticas, criterios de derivación de atención primaria a especializada etc).

Para las preguntas restantes se ha realizado una búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios individuales publicados desde 2008 hasta septiembre de 2013 en las bases de datos de Medline, Embase y Cochrane Library. Las alertas de las búsquedas fueron monitorizadas hasta junio de 2014. Tanto las palabras clave como las estrategias de búsqueda utilizadas se encuentran en el material metodológico disponible en la sección del Programa de Guías de Práctica Clínica del SNS del Portal GuiaSalud: <http://www.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns>.

La búsqueda y selección de los estudios se realizó por pares. Asimismo, cada vez que se lanzaba una búsqueda se creaba una alerta bibliográfica para facilitar la identificación posterior de estudios que pudieran aportar nueva evidencia a considerar en la formulación de recomendaciones.

Evaluación de la calidad de la evidencia

En el caso de preguntas de tipo intervención, la evaluación de la calidad y la síntesis de la evidencia disponible para cada pregunta fue realizada siguiendo la metodología propuesta por el grupo GRADE(17-34). La evidencia encontrada para cada pregunta ha sido sintetizada por desenlaces de interés, definidos y valorados previamente por el grupo elaborador de la guía.

La calidad de la evidencia para cada desenlace se clasifica como muy baja, baja, moderada o alta, siendo los criterios utilizados para esta valoración: 1) el tipo de diseño y posibles sesgos de los estudios, 2) la consistencia de los resultados, 3) la naturaleza directa o indirecta de la evidencia y 4) la existencia de sesgo de publicación.

La calidad global de cada pregunta se valora teniendo en cuenta la calidad de la evidencia identificada de todos los desenlaces críticos considerados, siendo el desenlace crítico con peor calidad el que define la calidad global de la evidencia para la pregunta.

Para el resto de preguntas la evidencia se resumió de forma descriptiva, siguiendo la propuesta que hace NICE en su manual metodológico actualizado (ver <http://www.nice.org.uk/article/pmg6/chapter/6-reviewing-the-evidence>), aunque el nivel de calidad general

también se ha expresado como muy baja, baja, moderada o alta, de forma análoga a como lo hace el sistema GRADE. Los resultados de los estudios y sus características principales se resumen en tablas de estudios individuales.

Formulación de las recomendaciones

La elaboración y formulación de las recomendaciones se realizó en sesiones de trabajo con la participación de todo el grupo elaborador de la guía.

En el caso de preguntas actualizadas o elaboradas de novo, las recomendaciones se formularon siguiendo el proceso de la EtR (*from Evidence to Recommendations*) de GRADE (35). Para ello, en el proceso de formulación de la recomendación a favor o en contra de una intervención se tiene en cuenta no sólo el nivel de evidencia, sino también el balance riesgo-beneficio, los valores y preferencias de los pacientes y los costes en relación a los beneficios obtenidos.

En el caso de las preguntas que no han sido actualizadas de manera formal, las recomendaciones han sido directamente adoptadas de la GPC de Osakidetza de 2008, manteniendo su formulación y grado de recomendación según el sistema SIGN. Para facilitar su identificación, tanto los enunciados de las preguntas como sus recomendaciones han sido marcadas con un asterisco (*).

Además de las recomendaciones basadas en evidencia también se han realizado recomendaciones de buena práctica clínica (✓). Este símbolo se ha utilizado en aquellos casos donde no hay publicaciones o cuando se trata de recomendaciones de buena práctica que el grupo quiere señalar.

Presentación de la evidencia y de las recomendaciones en la GPC

La evidencia encontrada para las preguntas que han sido actualizadas se describe de forma narrativa en el texto, señalando a la derecha de dicha descripción la calidad de la evidencia encontrada para cada desenlace de interés.

En el caso de las preguntas que han sido adoptadas directamente de la GPC de Osakidetza, la evidencia que se describe es la que señalaba dicha guía. Para identificar estos casos, a la derecha de la descripción narrativa de la evidencia se señala que ésta procede de la GPC base*.

Revisión externa

La revisión externa del contenido de la GPC ha sido realizada por expertos de diferentes especialidades y Sociedades Científicas relacionadas con el manejo de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular. La revisión se ha llevado a cabo en dos fases:

1. Revisión externa por pares de las preguntas que no han sido adoptadas desde la GPC de Osakidetza que contienen la información detallada del desarrollo de cada recomendación/pregunta incluida/abordada en la guía.
2. Revisión externa de la GPC completa.

Los comentarios recibidos por parte de los revisores externos han sido discutidos por el grupo de trabajo.

Se ha elaborado un documento con todos los comentarios junto con la respuesta del grupo y la aceptación o no de la modificación propuesta, tanto de la revisión de las preguntas individuales como de la versión completa de la guía. Este documento se ha añadido como ANEXO al documento metodológico de la guía.

El documento metodológico, en el que se presenta de forma detallada la información sobre el proceso metodológico de la GPC (estrategias de búsqueda, tablas de perfil de evidencia GRADE, tablas EtR etc), está disponible tanto en la página web de GuíaSalud como en la de la Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. En la página web de GuíaSalud puede consultarse también el Manual Metodológico de elaboración de GPC, que recoge la metodología general empleada. Además, existe una versión resumida de la GPC, de menor extensión y una guía rápida con las recomendaciones principales. Estas versiones se encuentran en las páginas web citadas.

La versión final del texto de la guía ha sido revisada y aprobada por el grupo elaborador de la guía.

Una vez tenida la versión final de la guía, se ha pedido autorización a los revisores externos para que aparezcan como tales en la guía.

Actualización prevista

La actualización está prevista en plazos de tres a cinco años como máximo, o en plazos inferiores si se dispone de nueva evidencia científica que pueda modificar algunas de las recomendaciones que contiene. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: <http://www.guiasalud.es>.

4. Evaluación del riesgo cardiovascular

4.1. Cálculo del riesgo cardiovascular

Preguntas a responder:

- ¿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?

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).

Por ello, una de las preguntas que se plantean es ¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en prevención primaria en nuestro entorno? y una vez respondida esta pregunta, ¿cuál debe ser el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?.

Evidencia científica

La guía NICE (16) señala que en población en prevención primaria de ECV se debe hacer una estimación del riesgo mediante la utilización de ecuaciones de cálculo de riesgo. Los pacientes deben recibir información clara sobre los riesgos y beneficios de una intervención durante un periodo de 10 años. La información debe presentarse de forma clara, con el riesgo de eventos presentados numéricamente, con diagramas y texto adecuado.

En cuanto a la identificación de población a la que habría que valorar el RCV, NICE recomienda hacer una identificación previa de las personas de mayor riesgo y aplicarles la ecuación de riesgo. Esta identificación se haría en base a la información recogida en la historia clínica sobre HTA, lípidos o tabaco. La prevención de la ECV debe hacerse utilizando estrategias de priorización de pacientes con mayor probabilidad de alto riesgo.

En la GPC de Osakidetza de 2008 (14) se recomendaba el uso de las tablas de riesgo coronario del proyecto REGICOR como herramienta de ayuda para la toma de decisiones.

En los últimos años se han desarrollado varias funciones de riesgo. A nivel del estado español se han venido utilizando principalmente tres de ellas: Framingham, REGICOR y SCORE. Las tablas de Framingham sobreestiman el RCV en poblaciones con bajo riesgo (36;37), por lo que no deberían emplearse en países como el nuestro al encontrarse entre los países que presentan las tasas de morbimortalidad por cardiopatía isquémica más bajas de Europa (6).

El proyecto SCORE, a partir del análisis de estudios de cohortes europeas, ha elaborado tablas para países de alto y bajo riesgo y tablas construidas con el colesterol total y con lipoproteínas de alta densidad (38). En el diseño de esta función de riesgo se utilizaron predominantemente cohortes de base poblacional, pero se incluyeron también datos de cohortes ocupacionales de Francia, Italia y España para aumentar la representación de regiones de bajo riesgo. En estos estudios, la cohorte española aportó un 6,1 % en el desarrollo de las tablas para países de bajo riesgo y un 2,8 % del total.

La tabla SCORE estima el riesgo de muerte cardiovascular (muerte coronaria, por enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca, aneurisma disecante de aorta y otras) en sujetos de 40 a 65 años, y considera un riesgo alto cuando la probabilidad de muerte cardiovascular a los 10 años es mayor o igual al 5 %.

SCORE no incluye pacientes diabéticos, que considera que tienen un riesgo similar a los de prevención secundaria, aunque hay estudios (39;40) que han demostrado que la diabetes y la cardiopatía isquémica no son equivalentes de riesgo cardiovascular, ya que los pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad cardiovascular tienen menor incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad cardiovascular que los pacientes con infarto de miocardio previo sin diabetes.

Se ha realizado un estudio de calibración de la función de riesgo SCORE para España (41) en el que el riesgo fue un 13 % mayor que el estimado con la función de bajo riesgo. Esto supone que la utilización de SCORE calibrado implicaría tratar con estatinas a más pacientes (de 3 a 12 veces más) que con las funciones SCORE de bajo riesgo y SCORE-HDL (42).

El IV Documento Conjunto de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular (11) y la adaptación española del CEIPC recomiendan la tabla SCORE para calcular el riesgo (para países de bajo riesgo), utilizando el CT o cociente CT/c-HD (43), decisión criticada por algunos autores (44).

El proyecto REGICOR adaptó la función de Framingham mediante la calibración de la misma para su uso en la población española, utilizando para ello datos del registro poblacional REGICOR (36). Posteriormente, se realizó un **estudio de validación consistente en el seguimiento durante cinco años** de una cohorte española de 35-74 años de edad (estudio VERIFICA). Este estudio ha conseguido adaptar y validar la función de Framingham-REGICOR a nuestra realidad epidemiológica, demostrando predecir bien la tasa de even-

**Calidad
moderada**

tos coronarios a los cinco años. Además se puede aplicar en un rango etario más amplio, al incluir personas de 35 a 74 años de edad. En el estudio de validación se incluyeron pacientes diabéticos, no observando diferencias significativas entre la tasa de eventos estimados y los observados en esta cohorte para este subgrupo (941 pacientes diabéticos), por lo que también puede aplicarse a la población diabética.

No hay que olvidar que, aunque las funciones de riesgo cardiovascular constituyen la mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria, las tablas de riesgo actualmente disponibles son un método bastante impreciso de predecir el riesgo individual, por lo que sólo deberían utilizarse como aproximación al mismo.

Hay varios estudios que han analizado el impacto de la utilización de una u otra ecuación de riesgo en la práctica clínica en nuestra realidad epidemiológica (45-48), obteniéndose diferentes resultados en la comparación entre las diferentes ecuaciones de riesgo.

En la población canaria, la función de Framingham estimó mejor las tasas de mortalidad que la función SCORE. Las dos funciones de SCORE (alto y bajo riesgo) predijeron riesgos que duplican o triplican las tasas poblacionales reales (49).

Varios estudios han observado que la aplicación de SCORE en mayores de 60 años sobreestima el riesgo cardiovascular (45;46), pudiendo llegar a triplicar el número de sujetos de alto riesgo candidatos a medidas preventivas en varones de 60-79 años (47).

En el estudio de Maiques, la utilización de la tabla SCORE comparada con Framingham excluiría de tratamiento con hipolipemiantes a un porcentaje elevado de pacientes con riesgo alto según Framingham (que calcula el riesgo coronario). El grupo de alto riesgo SCORE y bajo Framingham incluiría mayoritariamente a mujeres de edad avanzada, no fumadoras y con un nivel de colesterol moderado, dejando de considerar de alto riesgo a pacientes varones, edad media y colesterol elevado (50).

La publicación del estudio de Marrugat y cols. publicado en 2011 (51) diseñado para estudiar la distribución poblacional de riesgo cardiovascular de una cohorte seguida durante 10 años y analizar la validez, calibración y la discriminación de la función REGICOR, corrobora los hallazgos del estudio VERIFICA.

El estudio de Buitrago (52) en una cohorte de 608 pacientes entre 40 y 65 años sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, concluyó que SCORE obtiene mejores criterios de validez que REGICOR en la población general, aunque mientras REGICOR infraestima el riesgo coronario en un 38 % (un 4,9 % frente al 7,9 %; $p < 0,001$), SCORE sobreestima el riesgo de mortalidad cardiovascular en un 40 %. La validez de este estudio ha sido puesta en tela de juicio por otros autores (53).

El grupo elaborador de la guía ha optado por recomendar la utilización de la función REGICOR para el cálculo del riesgo coronario por: 1) disponer de un estudio de validación en nuestro medio; 2) poder aplicarse a un rango mayor de edad, sobre todo considerando que la mayor parte de los eventos y mortalidad cardiovascular se van a producir después de los 60 años en varones y 65 en mujeres (54); y 3) por poder utilizarse en un mayor número de pacientes, incluidos los pacientes diabéticos.

Probablemente, en la población no diabética de 40-65 años sin evidencia de enfermedad cardiovascular podrían utilizarse ambas tablas (REGICOR y SCORE), pues identificarían a un porcentaje similar de pacientes de alto riesgo (7,9 % y 9,2 %, respectivamente, $p=0,41$) candidatos a recibir tratamiento hipolipemiante (55), aunque las características de los pacientes son diferentes y la concordancia baja ($kappa$ 0,45). Esto es comprensible, puesto que ambas miden riesgos diferentes, coronario REGICOR y cardiovascular SCORE. La función REGICOR puntúa más la presencia de sexo masculino, tabaquismo y concentraciones bajas de c-HDL, mientras que SCORE da más valor a la edad y la HTA, resultados compatibles con el riesgo coronario y cardiovascular que estiman estas funciones, respectivamente. También se tiene que tener en cuenta este hecho, ya que la eficacia del tratamiento hipolipemiante es superior en caso de cardiopatía isquémica. En este sentido, la proporción de pacientes con cifras medias de colesterol total serían superiores con la ecuación de Framingham-REGICOR (56). Dado que las funciones de riesgo sirven para priorizar el uso de estatina en los pacientes en prevención primaria, la función de REGICOR podría tener más utilidad para racionalizar el uso de estos fármacos.

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 la GPC de Osakidetza se definieron las siguientes categorías: Riesgo alto: ≥ 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 caso, se fijó en el 10 % el nivel de riesgo a partir del cual es necesario realizar intervenciones para reducir los eventos cardiovasculares de estos pacientes.

En el estudio de Marrugat y cols. (51) proponen establecer los siguientes **cuatro niveles de riesgo**: <5 %, que indicaría bajo riesgo; 5-9,9 %, que indicaría riesgo moderado; 10-14,9 %, que indicaría alto riesgo, y 15 %, que incluiría a los de muy alto riesgo. **Calidad moderada**

En este caso, se ha considerado adoptar los niveles de riesgo propuestos por Marrugat y cols., aceptando los niveles de corte pero manteniendo la denominación anterior.

En cuanto al punto de corte a partir del cual se debe recomendar la intervención, 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 (57). **Calidad moderada**

Si se utiliza un punto de corte del 15 %, la sensibilidad es del 16 % y la especificidad del 96 %. Por tanto, se considera el 10 % como el punto de corte a partir del cual indicar la realización de intervención farmacológica (previa actuación sobre otros factores de riesgo) para reducir los eventos cardiovasculares, ya que disminuir este dintel implicaría tratar a una gran parte de la población en la cual el beneficio de la intervención farmacológica no está claramente establecido.

En la tabla SCORE se define como de alto riesgo de muerte cardiovascular el umbral de 5 % en 10 años.

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	La función de riesgo coronario del proyecto REGICOR está validada en población española (58).
Calidad moderada	La función predice bien la tasa de eventos coronarios a los cinco años, se puede aplicar a personas de entre 35 y 74 años y en población diabética (41).
Calidad moderada	La sensibilidad y especificidad del punto de corte al 10 % son del 37 % y 88 %, respectivamente (42).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada.

Se trata de estudios de cohortes de buena calidad. La escala ha sido validada y calibrada de forma reciente por el estudio VERIFICA.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes.

Aunque no es conocido el beneficio de aplicar una ecuación de riesgo para la estratificación de pacientes sin enfermedad cardiovascular en la reducción de eventos cardiovasculares, la evidencia indirecta apunta en el sentido de que la actuación sobre múltiples factores de riesgo disminuye la morbimortalidad cardiovascular.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

Por lo tanto, se considera que las funciones de riesgo son el mejor instrumento actualmente disponible para detectar a los pacientes de alto riesgo, aunque su rendimiento predictivo a nivel individual es bajo. Estudios de cohortes han demostrado que las ecuaciones de riesgo, cuando se aplican a poblaciones similares a aquellas a partir de cuales se han elaborado, predicen con un alto grado de exactitud lo estimado previamente.

En cuanto a no calcular el riesgo coronario en situaciones en las que la cifra de colesterol total (CT) sea mayor de 320 mg/dl, este nivel de corte arbitrario se ha sugerido a raíz

de un estudio que utiliza las cifras de colesterol para conocer la probabilidad de hipercolesterolemia familiar en población general y en familiares de primer y segundo grado de pacientes con hipercolesterolemia familiar (59).

Recomendaciones

Débil	Se sugiere la utilización de tablas adaptadas y validadas a la población de nuestro entorno epidemiológico.
Débil	Se sugiere la utilización de la ecuación de riesgo REGICOR en la valoración inicial del riesgo en las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. En el grupo de edad entre 40 y 65 años se podría utilizar también SCORE en la valoración inicial del riesgo cardiovascular.
Fuerte	Se recomienda no calcular el riesgo coronario según la ecuación de riesgo REGICOR en personas mayores de 74 años, ni ante la presencia de enfermedad vascular establecida, hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas.
Fuerte	Se recomienda no calcular el riesgo cardiovascular según la ecuación SCORE en personas mayores de 65 años, ni ante la presencia de enfermedad vascular establecida, hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas.
Débil	Se sugiere no calcular el riesgo coronario según la ecuación de riesgo REGICOR en situaciones en las que la cifra de colesterol total sea >320 mg/dl o c-LDL >230 mg/dl.
Débil	Se sugiere el 10% como punto de corte a partir del cual se debe recomendar la intervención farmacológica, previa actuación sobre otros factores de riesgo.
✓	A partir de un nivel de LDL > 190 mg/dl o de un nivel de CT >290 mg/dl habría que descartar hiperlipemias genéticas teniendo en cuenta otros signos clínicos, como xantomas tendinosos o arco corneal en mayores de 45 años) y antecedentes de enfermedad precoz en el caso índice o en los familiares de primer grado.

4.2. Cribado de la dislipemia

Preguntas a responder:

- ¿Es efectivo el cribado del riesgo coronario en población general para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?*
- ¿Cuáles son las edades límite del cribado y con qué periodicidad se debe de realizar éste para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?*

Las guías recomiendan el cribado de colesterol apoyándose, para ello en evidencias indirectas (9;10;60;61). 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 (62).

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14) se señala que 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 población general. 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, en caso de mujeres sin enfermedad coronaria, no hay evidencia 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 (63).

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. En el caso de mujeres susceptibles de prevención primaria incluso no hay evidencias que demuestren un efecto beneficioso con la intervención hipolipemiente. A pesar de ello, todas las GPC analizadas recomiendan el cribado.

**GPC
base***

Frente a los beneficios potenciales del cribado lipídico hay que situar los efectos adversos de la terapia hipolipemiente, 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.

En la GPC de Osakidetza de 2008 se recomendaba el inicio del cribado a los 40 años en varones y a los 45 años en mujeres, así como la repetición del cálculo del riesgo coronario cada cuatro años (incluye PA, historia de diabetes, tabaco, CT y c-HDL).

Resumen de evidencia

GPC base* (1++)	En población entre 40 y 70 años con RCV moderado o alto el tratamiento hipolipemiente disminuye los eventos coronarios (64-68).
------------------------	---

Recomendaciones

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

4.3. Evaluación inicial

Preguntas a responder:

- ¿Qué pruebas deben incluirse en el estudio inicial de un paciente para valoración de su riesgo coronario?*
- ¿En qué condiciones se deben realizar las pruebas analíticas?*
- ¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?
- ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria, en prevención secundaria y en el paciente con diabetes?

¿Qué pruebas deben incluirse en el estudio inicial de un paciente para valoración de su riesgo coronario?

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14), se señalaba que además de los datos necesarios para el cálculo del RC según la ecuación del proyecto REGICOR (edad, sexo, cifras de tensión arterial diastólica y sistólica, diabetes, CT, lipoproteína de alta densidad (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.

**GPC
base***

Así, la anamnesis debería incluir los antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, interrogar sobre la aparición de eventos cardiovasculares en parientes de primer grado < 55 años en hombres y < 65 años en mujeres y sobre antecedentes familiares de alteraciones lipídicas en parientes de primer grado para descartar hiperlipidemias congénitas aterogénicas.

En cuanto a la exploración física, se debería recoger el peso y la talla (para calcular el Índice de Masa Corporal (IMC)).

Por otro lado, no se recogía la necesidad de realización de otras pruebas, como el electrocardiograma (ECG), que van a depender más de la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular o de la existencia de patología asociada (9;10;60;61;69-74).

Recomendaciones

√*	En el estudio inicial del paciente, además de recoger los datos necesarios para calcular el RC según la ecuación del proyecto REGICOR, se debe realizar una anamnesis detallada sobre los antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular o de alteraciones lipídicas en parientes de primer grado, así como registrar los datos de peso y talla.
----	---

¿En qué condiciones se deben realizar las pruebas analíticas?*

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza se señalaba que 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).

**GPC
base***

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 triglicéridos (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. En cualquier caso, el periodo de ayuno no debe ser inferior a nueve horas, e incluso en estos individuos es posible que se infraestime en un 2 al 4 % los valores del c-LDL (9;75).

Por otro lado, considerando la variabilidad fisiológica y analítica de las mediciones, 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 (75).

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 ocho semanas tras cirugía, infección bacteriana o viral, o parto, ya que estos procesos disminuyen las cifras de c-HDL y aumentan los valores de los TG (75).

A ser posible, la extracción de sangre se debería realizar con el paciente sentado al menos durante los cinco 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 (75).

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 tercera determinación y tomar como cifra basal la media de las tres determinaciones (75).

Resumen de la evidencia

GPC base* (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 (75).
GPC base* (3)	El periodo de tiempo de ayuno necesario para obtener determinaciones fiables es de 12 horas. Periodos de ayuno de nueve horas es posible que infraestimen de un 2 a un 4 % los valores del c-LDL (75).
GPC base* (3)	El IAM, embarazo, procesos infecciosos virales o bacterianos y traumatismos que requieren cirugía, disminuyen las cifras de c-HDL y aumentan las de los TG (75).

Recomendaciones

C*	Para estimar el riesgo coronario es suficiente con la determinación de CT 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*	La extracción de sangre se debe realizar con el paciente sentado, al menos durante los cinco minutos previos a la extracción. Se debe evitar la venoclusión 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.
√*	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 estas 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 estos, del riesgo coronario de los pacientes.

¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?

A pesar de que estas ecuaciones de riesgo predicen con bastante exactitud lo observado a nivel poblacional, cuando se aplican a nivel individual la incertidumbre sobre el verdadero riesgo individual prevalece. Una gran proporción de eventos ocurren en el grupo de individuos de riesgo intermedio, y es en este nivel de riesgo donde mayor incertidumbre se produce (16).

Con el propósito de mejorar la predicción de las funciones de riesgo, sobre todo en este nivel de riesgo intermedio, se han postulado diferentes marcadores para mejorar su capacidad predictiva y ayudar en la discriminación de los pacientes de alto riesgo.

Aunque la asociación de algunos nuevos factores de riesgo (FR) con el riesgo de ECV ha sido establecido en diferentes estudios, lo que nos interesa conocer es si la adición a las ecuaciones de riesgo de nuevos marcadores mejora la discriminación, la reclasificación y, por tanto, el rendimiento del modelo de predicción.

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14) se hacía una recomendación a favor de valorar la realización del índice tobillo/brazo cuando se planteaba el tratamiento farmacológico en personas con riesgo coronario entre el 10 y el 19 % en la función de REGICOR, y de valorar los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o de alteraciones lipídicas en familiares de primer grado.

Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

Varios estudios prospectivos han mostrado que la historia familiar prematura de enfermedad coronaria es un factor de riesgo independiente de los FR tradicionales, **aumentando el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria** tanto en hombres como en mujeres con familiares de primer grado con enfermedad coronaria (76). **Calidad moderada**

En un estudio de cohortes reciente (77) con 22.841 participantes y un seguimiento de 10,9 años, se ha observado que añadir la historia familiar de enfermedad coronaria en el subgrupo de individuos en riesgo intermedio resulta en una mejoría modesta de la reclasificación neta del 2,5 % hacia una categoría de riesgo más precisa.

En otro estudio de cohortes publicado en 2012 (78) con el objetivo de comparar la mejoría en la predicción de la incidencia de EC/ECV de seis marcadores de riesgo en participantes con riesgo intermedio, la historia familiar ofrece una modesta mejora en la reclasificación neta para los eventos coronarios (8,5 % de participantes correctamente clasificados para los eventos y 7,5 % para no eventos), con un NRI de 0,160.

Varias ecuaciones de riesgo (79-81) han incorporado los antecedentes familiares para mejorar la predicción del riesgo, apuntando a la idea de que añadir los antecedentes familiares puede mejorar el rendimiento de los modelos de predicción del riesgo cardiovascular.

Proteína C reactiva (PCR)

En un metaanálisis de estudios prospectivos (82) con más de 160.000 pacientes sin antecedente de enfermedad cardiovascular, se observó una asociación del incremento de la PCR con el aumento del riesgo de enfermedad coronaria, ictus isquémico y mortalidad cardiovascular, aunque esta asociación disminuye cuando se ajusta por los FR convencionales y el fibrinógeno.

Sin embargo, lo que se quiere conocer es si la adición de la PCR a los modelos de predicción mejora la predicción de los eventos cardiovasculares y coronarios.

En la revisión sistemática publicada por el *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) en 2009 (83) para analizar la utilidad clínica de nueve nuevos FR, se observó que niveles elevados de PCR predicen un mayor riesgo de enfermedad coronaria (RR 1,58; IC95 % de 1,37 a 1,83 para niveles de PCR >3,0 mg/L comparado con niveles < 1,0 mg/L). Sin embargo, los autores concluyen que la evidencia no apoya el uso rutinario de ninguno de los nuevos factores analizados para mejorar la estratificación del riesgo en el grupo de personas de riesgo intermedio.

En los últimos años se han publicado varios estudios de cohortes al respecto (84-90). En la mayoría de ellos, la incorporación de la PCR a los modelos de predicción no mejoraba la discriminación o lo hacía de forma insignificante.

Calidad moderada

En cuatro de los cinco estudios incluidos en el metaanálisis de Buckley et al. (91), la adición de los niveles de PCR a la ecuación de Framingham mejoró la reclasificación entre los participantes, aunque solo en uno de ellos se midió la capacidad de discriminación que no varió sustancialmente entre los modelos con o sin niveles de PCR.

En otro metaanálisis (92), sin embargo, se observó que la PCR no mejora la ecuación de Framingham para la discriminación (con incrementos en el área bajo la curva ROC (AUC) en el rango de 0 a 0,15).

Otro metaanálisis (93) de 52 estudios de cohortes observó que la adición de información sobre PCR a un modelo pronóstico para un primer evento cardiovascular que incluye edad, sexo, tabaco, TA, historia de diabetes y CT, aumenta el índice-C en 0,0039 y, en el caso del fibrinógeno en 0,0024 ($p < 0,001$), produciendo una mejoría de la reclasificación neta de 1,52 % y 0,83 %, respectivamente, para las categorías de riesgo de bajo (<10 %), intermedio (10 a <20 %) y alto (≥ 20 %). En mujeres, sin embargo, el uso de información sobre la PCR y fibrinógeno no mejoraba la discriminación del RCV.

Índice tobillo-brazo (ITB)

Aunque se trata de un marcador independiente de RCV (94;95), lo importante es saber si su inclusión dentro de las calculadoras de RCV mejora la captación de pacientes susceptibles a tratamiento precoz, especialmente en el caso de pacientes con riesgo intermedio.

La introducción del cálculo del ITB se revisó en una revisión sistemática (RS) de 2008 (94). Con una población de un RCV entre 11-31% su conclusión fue que en dicha población el ITB disminuido ($<0,9$) podría ser un marcador a incluir en la calculadora de Framingham, ya que al añadir el ITB el área bajo la curva para predecir eventos coronarios mayores pasaba de 0,646 a 0,655 en varones, y de 0,605 a 0,658 en mujeres. Esta revisión adolece de algunos problemas metodológicos, como no valorar la calidad de los estudios incluidos, no excluir pacientes de alto riesgo (como los que han sufrido un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) o tienen diagnosticada una enfermedad arterial periférica (EAP)).

La actualizada RS de la USPSTF (95) resalta la importancia de tratar de asegurar que aquellos individuos que cambian de categoría de riesgo sean correctamente reclasificados. Para ello recomiendan utilizar el índice de mejoría de la reclasificación (NRI) y la utilización de un factor corrector de este índice en el caso de los subgrupos, ya que en ellos hay riesgo de sobreestimación. Generalmente es aceptado como clínicamente relevante un NRI de al menos 0,05. En relación a esta medida, la RS de la TaskForce (95) incluye los resultados de la RS anteriormente citada (94) y los de 14 estudios más. Respecto a la RS de Fowkes (20), a las conclusiones de la propia RS añaden que al incluir el ITB en los hombres se produce una reclasificación de riesgo alto a riesgo intermedio, mientras que las mujeres con ITB de 0,91-1,10 pasarían de riesgo bajo a intermedio, aquellas con un ITB $< 0,9$ de bajo a alto riesgo. Respecto a los cuatro estudios que presentan el NRI se concluye que, en general, este fue menor de 0,05 y que no fue posible realizar una comparación entre los NRI de los estudios, debido a la diferencia entre ellos de las definiciones de ECV y de la distinta clasificación del RCV. Respecto al NRI de los grupos de riesgo intermedio, aunque en algunos casos resultaron algo más altos, esto debe ser tomado con precaución, ya que o disminuyó al aplicar el factor corrector o no fue posible realizarlo, en cuyo caso no es posible descartar una sobreestimación del efecto.

La posibilidad de realizar el cálculo en «dos pasos», es decir, con la calculadora de Framingham primero e incluyendo a los que tienen un RCV intermedio, si tienen un ITB $<0,9$ aumenta el número de sujetos incluidos, cosa que también se podría realizar bajando el nivel de riesgo del Framingham a un 18 % según Murphy y cols. (96). A este respecto, se está realizando un estudio en población catalana que responderá de forma más adaptada a nuestra realidad a esta pregunta (97).

Otra RS (83) que analiza 9 marcadores de riesgo no encuentra evidencia suficiente para apoyar el uso rutinario de estos marcadores para mejorar la estratificación del riesgo de personas en riesgo intermedio.

El estudio de Yeboah et al. (78) realizado en una cohorte de 1.330 pacientes con riesgo intermedio, con un seguimiento de 7,6 años, se observó que el calcio en arteria coronaria (HR 2,60; IC95 % de 1,94 a 3,50), el índice tobillo-brazo (HR 0,79; IC95 % de 0,66 a 0,95), y la historia familiar (HR 2,18; IC95 % de 1,38 a 3,42) se asociaron de forma independiente con la EC en el análisis multivariante.

Calcio en la arteria coronaria (CAC)

La adición de cada uno de estos marcadores al modelo de predicción basal mejoró el AUC. El **calcio en la arteria coronaria (CAC)** proporcionó una mejor discriminación y reclasificación del riesgo de eventos coronarios que el resto de los FR (el calcio en la arteria coronaria fue el que produjo el mayor incremento en el área bajo la curva ROC (0,623 vs 0,784)).

Una RS reciente (98) de 25 estudios observó que la adición de información sobre el grosor de la íntima-media carotídea y la calcificación arterial coronaria (CAC) mejora la predicción de enfermedad cardiovascular en individuos de riesgo intermedio asintomáticos. **Calidad moderada**

La medida del calcio coronario, sin embargo, no está exenta de riesgos. La exposición a la radiación ionizante, la falta de protocolos estandarizados, la incertidumbre sobre su beneficio real para mejorar la discriminación, y el coste limitan actualmente su uso.

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	La historia familiar de enfermedad coronaria precoz produce una modesta mejoría en la reclasificación y un mayor incremento en el área bajo la curva ROC (60-63;65)
Calidad moderada	No se ha demostrado que la inclusión de otros marcadores (el ITB y la PCR) en el cálculo del RCV mejore sus resultados (20;62;66-81)
Calidad moderada	El calcio en la arteria coronaria proporcionó una mejor discriminación y reclasificación del riesgo de eventos coronarios que el resto de los FR. El calcio en la arteria coronaria fue el que produjo el mayor incremento en el área bajo la curva ROC (0,623 vs 0,784) (82).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones, teniendo en cuenta las siguientes comparaciones: 1) C1: Añadir antecedentes familiares de enfermedad coronaria vs. No añadir antecedentes familiares; 2) C2: Añadir calcio en arteria coronaria vs. No añadir calcio en arteria coronaria; 3) C3: Añadir ITB vs. No añadir ITB; 4) C4: Añadir PCR vs. No añadir PCR, han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada para todas las comparaciones.
2. El balance entre beneficios y riesgos:
 - C1: Los beneficios superan ligeramente los riesgos.
 - C2: Los riesgos/inconvenientes superan ligeramente los beneficios.
 - C3: Los riesgos/inconvenientes superan ligeramente los beneficios.
 - C4: Los riesgos/inconvenientes superan ligeramente los beneficios.

La historia familiar de enfermedad coronaria precoz produce una mejoría modesta en la reclasificación y mejoría del área bajo la curva ROC.

No se ha demostrado que la inclusión de otros marcadores (el ITB o la PCR) en el cálculo del RCV mejore sus resultados.

El calcio en la arteria coronaria proporcionó una mejor discriminación y reclasificación del riesgo de eventos coronarios que el resto de los FR (el calcio en la arteria coronaria fue el que produjo el mayor incremento en el área bajo la curva ROC (0,623 vs 0,784)).

La medida del calcio coronario, sin embargo, no está exenta de riesgos. La exposición a la radiación ionizante, la falta de protocolos estandarizados para su utilización en la práctica clínica, la incertidumbre sobre su beneficio real para mejorar la discriminación y el coste de esta técnica limitan actualmente su uso.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)

No se sabe, pero es lógico suponer que los pacientes estarán de acuerdo con la no realización de pruebas que no mejoran el diagnóstico de la enfermedad.

4. Costes y uso de recursos:

C1: Los costes son bajos en relación a los beneficios.

C2, C3 y C4: Los costes son altos en relación a los beneficios.

Por lo tanto, se considera que la utilización de los antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz podría mejorar modestamente el rendimiento del modelo clásico de predicción del riesgo, pero que la inclusión de PCR, ITB y CAC no mejora de manera relevante la discriminación de los pacientes en situación de mayor riesgo.

Recomendaciones

Débil	Se sugiere tener en cuenta la historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (hombres <55 años y mujeres < 65 años) como factor que puede aumentar su riesgo cardiovascular.
Débil	Se sugiere no considerar otros marcadores (como la PCR, el ITB, el CAC) para el cálculo del RCV.

¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria, en prevención secundaria y en el paciente con diabetes?

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que hay una relación continua y lineal entre CT e incidencia de enfermedad coronaria sin ningún umbral de CT definido que separe mayor o menor riesgo. Además, la incidencia de eventos coronarios fatales y no fatales varía de forma importante de unas zonas geográficas a otras, a pesar de niveles sanguíneos de colesterol similares (5). El RCV es un continuum asociado a las cifras de colesterol pero también a otros factores, por lo que parece más oportuno y práctico establecer el nivel de riesgo que puede considerarse excesivo, en lugar de definir la hipercolesterolemia (HC) de forma aislada a la de otros FR.

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.

Evidencia científica

La guía del NICE (16) no recomienda el uso de cifras objetivo en prevención primaria. Para la prevención secundaria, y también para la prevención primaria en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con simvastatina, se considera una cifra objetivo de 77 mgdl.

No hay estudios que valoren la eficacia en reducir el riesgo de evento cardiovascular de un tratamiento para alcanzar cifras objetivo en prevención primaria ni en prevención secundaria. Los únicos estudios que se han identificado son metaanálisis que calculan la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular por cada mmol que se reduce el nivel de c-LDL, tanto cuando se compara el tratamiento con estatinas frente a placebo como cuando se compara el tratamiento con estatinas a dosis bajas frente a dosis altas (99-102).

**Calidad
muy baja**

Además, no se conoce si hay diferencia en la reducción de riesgo de eventos cardiovasculares entre los pacientes respondedores frente a los no respondedores en términos de reducción del nivel de c-LDL.

Se ha identificado la actualización de la Guía del *American College of Cardiology* sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos (103) en la que se da un giro a la estrategia de tratamiento, hasta ahora centrada en alcanzar determinados niveles objetivo de c-LDL, basándose en que: 1) los ECA actuales no indican cuáles son las cifras objetivo que se deben alcanzar; 2) no se sabe cuál es la reducción adicional del riesgo obtenido por alcanzar una determinada cifra objetivo frente a otra, y 3) no se han tenido en cuenta los potenciales efectos adversos de la utilización de tratamientos combinados para alcanzar dichos niveles objetivo.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	Sólo existen metaanálisis que calculan la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular por cada mmol que se reduce el nivel de c-LDL, tanto en prevención primaria como en secundaria (99-102).
-------------------------	--

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es muy baja.

En prevención primaria, no hay estudios que evalúen la eficacia de un tratamiento para alcanzar cifras objetivo en prevención primaria frente al tratamiento sin cifras objetivo. Sí existen metaanálisis que estudian la reducción del riesgo de eventos vasculares graves por cada mmol de reducción de c-LDL en pacientes tratados con estatinas.

Tanto en prevención primaria de pacientes con diabetes como en prevención secundaria, guiar el tratamiento de pacientes por niveles objetivo llevaría a aumentar la dosis de estatinas e incluso a utilizar otros tratamientos en combinación con las estatinas en aquellos pacientes que no consigan alcanzar dichas cifras, con el posible aumento de efectos adversos producidos por estos tratamientos.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios

En prevención primaria, no está demostrado que tratar por cifras objetivo a personas sin ECV sea eficaz. Además, podría llevar a utilizar dosis altas de estatinas.

En prevención secundaria, guiar el tratamiento de pacientes por niveles objetivo llevaría a aumentar la dosis de estatinas e incluso a utilizar otros tratamientos en combinación con las estatinas en aquellos pacientes que no consigan alcanzar dichas cifras, con el posible aumento de efectos adversos producidos por estos tratamientos.

En prevención primaria de pacientes con diabetes, guiar el tratamiento por niveles objetivo llevaría a aumentar la dosis de estatinas e incluso a utilizar otros tratamientos en combinación con las estatinas en aquellos pacientes que no consigan alcanzar dichas cifras, con el posible aumento de efectos adversos producidos por estos tratamientos.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces, aunque no se conoce cuál puede ser la opinión de los pacientes al respecto.

4. Costes y uso de recursos: los costes son altos en relación a los beneficios.

Se supone que el coste de tratar según cifras objetivo será mayor, dado que se intensificará el tratamiento en personas que no los hayan alcanzado (un alto porcentaje de los pacientes de los ECA no los alcanzan).

Por lo tanto, no se justifica el tratamiento por niveles objetivo de c-LDL, tanto en prevención primaria y secundaria como en prevención primaria en pacientes con diabetes.

Recomendaciones

Fuerte	No se recomienda el tratamiento por niveles objetivo de c-LDL para la prevención primaria de eventos cardiovasculares.
Fuerte	No se recomienda el tratamiento por niveles objetivo de c-LDL para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares.
Fuerte	No se recomienda el tratamiento por niveles objetivo de c-LDL para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes.

4.4. Sospecha de hipercolesterolemia familiar

Preguntas a responder:

- ¿Qué parámetros definen la hipercolesterolemia familiar?*
- ¿Cuándo debemos sospechar una hipercolesterolemia familiar?*
- ¿Qué herramienta se debe utilizar cuando se sospecha una hipercolesterolemia familiar?*

La HF es un trastorno hereditario autosómico dominante con una penetrancia del 100 %, causada por mutaciones del receptor del c-LDL, en el gen APOB y PCSK9. 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.

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 hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFh).

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14) se señala que 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 (104). Sin embargo, las cifras de colesterol aisladas 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 negativos, respectivamente (105).

**GPC
base***

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 antecedentes familiares de HF (59).

En el caso de parientes de primer grado de pacientes con HF, los criterios *US MedPed Program* 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 (59;106).

En un estudio realizado sobre 819 individuos con HF en España, la concentración media de CT fue de 407(DE:83) mg/dl, las cifras de c-LDL eran de 312 (DE:79 mg/dl) y las de c-HDL 53 (DE: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 (107).

Se han desarrollado diferentes reglas de predicción que tienen en cuenta además otras características clínicas (106):

- *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.

Respecto a su sensibilidad y especificidad, la evidencia es escasa. En un estudio (108) realizado en población danesa con sospecha de HF, se testó la validez de estas pruebas diagnósticas (SBR, *US MedPed* y *DLC*) en el diagnóstico de la HF, comparándolo con el análisis genético molecular de rutina que se tomó como prueba de referencia.

El diagnóstico molecular reveló escasa diferencia en sensibilidad y especificidad entre el SBR y el *Duch MedPed* (ver tabla 1).

Finalmente, y aunque ninguna está validada en nuestro medio, el *International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia* y la Fundación de Hipercolesterolemia familiar, en su documento de consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Hipercolesterolemia familiar en España propone la utilización de los criterios clínicos propuestos por el *Dutch Lipid Clinic Network* (104;109).

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de las diferentes reglas de criterios clínicos para el diagnóstico de HF

Criterio clínico		Sensibilidad % (IC95%)	Especificidad % (IC95%)
<i>Simon Broome Register</i>	HF definitiva	34,1 (de 26,1 a 42,7)	89,4 (de 85,1 a 92,8)
<i>US MEDPED</i>	CT	63,4 (de 54,5 a 71,6)	73,4 (de 67,8 a 78,6)
<i>Dutch MedPed</i>	Definitivo	41,5 (de 33,1 a 50,3)	87,9 (de 83,4 a 91,5)

En la GPC de Osakidetza se señala que se debería realizar un cribado de hipercolesterolemia familiar a todos los familiares de primer grado de individuos con enfermedad diagnosticada. Para ello, debe hacerse una determinación de c-LDL. El diagnóstico clínico de probable HF se realizará si cumple cualquiera de los siguientes criterios (104):

- Xantomas tendinosos.
- Arco corneal antes de los 45 años de edad con c-LDL \geq 190 mg/dl.
- LDL $>$ 250 mg/dl en individuos mayores de 18 años.

También se debería de realizar un cribado en individuos con enfermedad cardiovascular temprana y cifras de CT elevadas ($>$ 320 mg/dl) (107).

En el estudio de Civeira (110) se definieron los mejores umbrales para el diagnóstico clínico con el máximo valor de la suma de sensibilidad y especificidad. En este escenario, el umbral para el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar fue de 230, 238, 260 y 255 mg/dl para sujetos de $<$ 30, de 30 a 39, de 40 a 49 y $>$ 50 años, respectivamente. Estos puntos de corte son casi idénticos a los propuestos por MEDPED. Se investigó también un punto de corte con la mayor sensibilidad y con una especificidad $>$ 50 %. En este segundo escenario, los puntos de corte para el diagnóstico fueron de 220, 225, 235 y 235 mg/dl para sujetos $<$ 30, de 30 a 39, de 40 a 49 y $>$ 50 años, respectivamente, ligeramente inferiores a los anteriores.

En sujetos con LDL $>$ 190 mg/dl son necesarios otros criterios, como la historia familiar de HF o xantomas tuberosos para poder establecer con una alta sospecha un diagnóstico clínico de HF.

En el mismo artículo, los autores dicen que los criterios MEDPED basados en LDL colesterol solo muestran una alta sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. La precisión fue del 76,7 %. Los criterios DLCN fueron altamente específicos (82,6 %) y sensibles (88,7 %), y a pesar de utilizar un sistema de puntuación más complejo sus valores de precisión son comparables a los obtenidos con el MEDPED basados solo en el LDL colesterol.

Resumen de la evidencia

GPC base* (4)	El estudio <i>US MEDPED</i> 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 (59).
----------------------	---

Recomendaciones

√*	Se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar en: <ol style="list-style-type: none">1. Pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia familiar en familiares de primer grado2. Individuos sin antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular temprana y cifras de colesterol elevadas3. Individuos en los que las cifras de colesterol total son superiores a 320 mg/dl o cifras de c-LDL > 230 mg/dl.
√*	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 <i>Dutch MedPed</i> (<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>) y consultar con la atención especializada.

5. Medidas no farmacológicas

5.1. Estilo de vida

Preguntas a 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 en pacientes con dislipemia?
- ¿Cuánto tiempo debemos esperar con modificaciones de estilo de vida antes de iniciar tratamiento hipolipemiante?*

¿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?

Los cambios en la dieta pueden tener efectos beneficiosos sobre una amplia gama de factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. De hecho, las guías internacionales recomiendan de forma consistente dietas bajas en grasas saturadas y un aumento del consumo de fibra. Sin embargo, ninguna hace mención de manera explícita a la dieta mediterránea.

Asimismo, a lo largo de las últimas décadas, varios estudios epidemiológicos realizados en diversas poblaciones han observado un efecto protector de la actividad física. Contrariamente, la inactividad física se ha visto asociada a una variedad de enfermedades, por lo que la realización de actividad física puede ayudar a prevenir la aparición de enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, el consumo moderado de alcohol se ha asociado a un efecto beneficioso en la prevención de enfermedad cardiovascular, aunque la evidencia se basa en estudios observacionales que han dado lugar a un continuo debate sobre esta asociación.

En cuanto a la obesidad, se trata de un factor de riesgo de enfermedad coronaria, por lo que el manejo adecuado de esta condición podría ser beneficioso en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Evidencia científica

La guía NICE recomienda una dieta baja en grasas totales y grasas saturadas, consumo diario de frutas y vegetales, la reducción del peso, la realización de ejercicio físico y consumo bajo de alcohol (16). En la GPC de Osakidetza (14) se recomendaba la dieta mediterránea, no superar el consumo de una o dos unidades diarias de alcohol (en mujeres y hombres, respectivamente) y la realización de ejercicio aeróbico.

Dieta en la prevención de la enfermedad cardiovascular

La dieta mediterránea se puede considerar como un perfil dietético caracterizado por un alto consumo de fruta, verduras, legumbres, carbohidratos complejos, consumo moderado de pescado, con una cantidad moderada-baja de vino durante las comidas, siendo el aceite de oliva la principal fuente de grasa.

Una revisión sistemática reciente (111) de estudios de cohortes y ECA observó una fuerte asociación entre el consumo de vegetales, nueces, ácidos grasos monoinsaturados, dieta mediterránea (RR 0,63; IC95 % de 0,53 a 0,72) y patrones de alta calidad dietética (alto contenido de vegetales, fruta, legumbres, cereales integrales, pescado) (RR 0,63; IC95 % de 0,45 a 0,81) y un menor riesgo de enfermedad coronaria.

Un metaanálisis de estudios prospectivos (112) publicado en 2010 encontró una asociación entre una mayor adherencia a la dieta mediterránea y la reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas (RR 0,92; IC95 % de 0,90 a 0,94), de mortalidad cardiovascular (RR 0,90; IC95 % de 0,87 a 0,93) y la reducción en la incidencia de enfermedades neoplásicas.

El estudio PREDIMED (113) se realizó en 7.447 sujetos de alto riesgo sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. En este estudio se observó una reducción de la tasa de **eventos cardiovasculares mayores** (IAM, ictus, o muerte cardiovascular), con un RR de 0,70 (IC95 % de 0,54 a 0,92) en los participantes del grupo de **dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra** en comparación con el grupo control (consejo para reducir grasas en la dieta). El RR del grupo de **dieta mediterránea suplementada con frutos secos** (nueces, avellanas y cacahuetes) fue de 0,72 (IC95 % de 0,54 a 0,96) en comparación con el grupo control. La reducción de los eventos cardiovasculares se produjo fundamentalmente a expensas de los ictus.

Calidad moderada
Calidad moderada

En términos relativos, esto supone una reducción del 30 % de eventos cardiovasculares a favor de la dieta mediterránea.

Una revisión Cochrane (114) se dirigió a determinar la efectividad de un patrón de dieta mediterráneo en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. De los ECA incluidos en esta revisión sistemática, sólo uno tenía como variables de resultado eventos clínicos (el estudio WHI). Este estudio se incluyó porque cumplía dos de los criterios de inclusión en la definición de dieta mediterránea (aumento del consumo de frutas y vegetales y consumo

de trigo y cereales). El resto de los ECA incluidos estaban dirigidos a investigar el efecto de la dieta mediterránea sobre diversos factores de riesgo (lípidos sanguíneos, tensión arterial e incidencia de diabetes). Además, esta revisión no incluye el estudio PREDIMED.

Ejercicio físico

Desde la publicación de la GPC de Osakidetza, han sido varios los metaanálisis de estudios de cohortes que se han publicado sobre la asociación entre el ejercicio y la enfermedad cardiovascular.

En el metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos de Zheg et al (115), se observó que un incremento de aproximadamente 30 minutos caminando a paso normal al día durante cinco días a la semana se asociaba a una reducción del riesgo de EC en un 19 % (14-23 %).

En este mismo sentido, el metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos de Sofi (116), con periodos de seguimiento entre 4 y 25 años, observó que los individuos que realizaron un **alto nivel de actividad física en su tiempo libre** (AFTL) obtuvieron una reducción significativa del **riesgo de enfermedad coronaria** (RR 0,73; IC95 % de 0,66 a 0,80).

**Calidad
muy baja
Calidad
muy baja**

Una protección similar se obtuvo en los **individuos que realizaron un moderado nivel de AFTL** (RR 0,88; IC95 % de 0,83 a 0,93).

En el metaanálisis de Sattelmair (117) se encontró que los individuos que realizan el equivalente a 150 minutos/semana de actividad física en su tiempo libre tienen un 14% menos riesgo de EC (RR 0,86; IC95 % de 0,77 a 0,96) que aquellos que no lo realizan, y los que realizan una actividad física equivalente a 300 minutos/semana tienen un 20 % menos riesgo de ECV (RR 0,80; IC95 % de 0,74 a 0,88).

También observaron que la mujer obtiene mayores reducciones del riesgo de EC que los hombres con el mismo nivel de ejercicio (RR 0,67; IC95 % de 0,61 a 0,74).

En el documento sobre Actividad Física para la Salud y reducción del sedentarismo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (118), se aconseja en población adulta realizar como mínimo 150 minutos de actividad física moderada a la semana o bien 75 minutos de actividad vigorosa o una combinación de ambas, añadiendo al menos dos días a la semana actividades de fortalecimiento muscular. Se indica que se obtienen mayores beneficios si la actividad física se realiza durante 300 minutos de actividad física moderada o 150 minutos de actividad vigorosa o una combinación equivalente.

Alcohol

La revisión sistemática y metaanálisis de Ronksley (119) señala que el consumo de bajo riesgo de alcohol se asoció con una **reducción del riesgo de mor-**

talidad cardiovascular (RR 0,75; IC95 % de 0,70 a 0,80), de **eventos coronarios**, **mortalidad coronaria** (RR 0,75; IC95 % de 0,68 a 0,81) y **mortalidad total** (RR 0,87; IC95 % de 0,83 a 0,92). No se encontró asociación entre el consumo de bajo riesgo de alcohol y disminución del riesgo de incidencia ni **mortalidad por ictus**. Sin embargo, la alta heterogeneidad estadística, que los autores consideran probablemente debida al gran número de participantes (más de 1 millón), aconseja tomar los resultados con precaución.

**Calidad
muy baja
Calidad
muy baja**

El análisis dosis-respuesta mostró que el consumo de 2,5 a 14,9 gramos de alcohol al día tenía un efecto protector para las cinco variables analizadas, en comparación con el no consumo. Los consumidores de cantidades mayores de alcohol pueden tener más riesgo. Así, los que consumen > 60 gramos/día tenían un mayor riesgo de ictus en comparación con los abstemios (RR 1,62; IC95 % de 1,32 a 1,98).

En un metaanálisis más reciente (120) se observó que la función de riesgo para la mortalidad por cardiopatía isquémica sigue una curva en J con un nadir (menor riesgo de enfermedad isquémica cardíaca) en 31 g/día para el hombre y 11 g/día para la mujer, desapareciendo este efecto protector por encima de 63 g/día en el hombre y 14 g/día en la mujer. Se detectó una asociación cardioprotectora significativa para tres bebidas estándar/día (RR 0,78; IC95 % de 0,63 a 0,97), pero no para una o dos bebidas de consumo medio de alcohol/día. En el caso de las mujeres, se encontró asociación con la disminución de mortalidad sólo hasta una bebida estándar de media (RR 0,84; IC95 % de 0,74 a 0,96), y hasta dos bebidas para la morbilidad por enfermedad isquémica miocárdica (RR 0,61; IC95 % de 0,38 a 0,99).

En este metaanálisis, como ya ocurrió en el anterior, la heterogeneidad fue sustancial en la mayoría de los estudios, en todos los modelos de curva dosis-respuesta continua y en la mayoría de los modelos categoriales.

Este efecto protector del consumo de bajo riesgo de alcohol desaparece cuando se consume de forma ocasional una gran ingesta de alcohol (>60 gr de alcohol puro o >5 bebidas por ocasión como mínimo mensualmente), con un riesgo relativo de 1,45 (IC95 % de 1,25 a 1,70) para la cardiopatía isquémica, según los resultados de un metaanálisis de estudios de cohortes y casos-control (121).

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otro metaanálisis reciente (122), cuyo objetivo fue conocer la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de ictus. La relación dosis-respuesta para el ictus isquémico muestra una relación curvilínea, con un efecto protector del alcohol con consumos de bajo riesgo. En el caso del hombre, un consumo <35 gr/día se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad por ictus isquémico (RR de 0,86; IC95 % de 0,81 a 0,93). En las mujeres, el menor riesgo se observó con consumos menores de 12 gr/día. Consumos excesivos aumentan el riesgo de mortalidad (RR 5,61 para consumos de 12 unidades/día) (RR para mortalidad por ictus hemorrágico de 1,94 en hombres y de 4,50 en el caso de mujeres). En el caso del ictus hemorrágico, existe una asociación positiva entre el consumo excesivo y el riesgo de mortalidad por ictus hemorrágico.

Este efecto beneficioso con consumos bajos-moderados de alcohol también parece observarse en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (123). La relación entre la mortalidad cardiovascular y el consumo de alcohol mostró un curva en J, con un efecto protector que fue mayor en el rango de 5 a 10 g/día, y siguió siendo significativa hasta un consumo de 26 gr/día.

En el metaanálisis de estudios de cohortes y casos-control de los mismos autores (124) se confirmó la relación en forma de J entre el consumo de vino y el riesgo vascular, con una mayor protección con el consumo de 21 gr/día de alcohol. Esta misma relación se observó para el consumo de cerveza. Sin embargo, no se encontró esta relación en forma de J para el consumo de bebidas espirituosas.

Obesidad

En un análisis de 57 estudios prospectivos realizados en Europa Occidental y Norteamérica (125), la mortalidad más baja se observó entre 22,5 y 25 kg/m² de IMC. Por encima de este rango, cada 5 kg/m² que aumentaba el IMC el riesgo de mortalidad total aumentaba en un 30 % (HR 1,29; IC95 % de 1,27 a 1,32), siendo la mortalidad cardiovascular la causa más frecuente. En el rango de IMC superior (25-50 kg/m²), cada 5 kg/m² que aumentaba el IMC, el riesgo de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón, mortalidad por ictus y mortalidad cardiovascular aumentaba en un 40 %. Para la enfermedad coronaria, la magnitud de la asociación positiva con el IMC en este estudio se puede explicar en gran parte por la tensión arterial, las lipoproteínas y la diabetes.

La asociación de la obesidad con enfermedad cardiovascular y diabetes se observó también en otro metaanálisis de estudios prospectivos que identificó la comorbilidad asociada a la obesidad (126).

Esta asociación de la obesidad con la enfermedad cardiovascular puede estar mediada por otros factores de riesgo que se asocian de forma positiva con la obesidad, como se observó en el estudio del *Prospective studies Collaboration*, donde no se hace un ajuste por tensión arterial, lípidos sanguíneos ni diabetes, por considerarlos mecanismos mediante los que el IMC afecta a la mortalidad vascular.

Wormser y cols. (127) realizaron un metaanálisis de 58 estudios prospectivos, en el que encontraron que al ajustar el análisis solamente por edad, sexo y consumo de tabaco, un IMC >20 kg/m² se asociaba con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (HR 1,23; IC95 % de 1,17 a 1,29, alta heterogeneidad). Tras un nuevo ajuste por PA, historia de diabetes, CT y c-HDL, el HR se reduce sustancialmente (HR 1,07; IC95 % de 1,03 a 1,11), siendo similar tras ajustar adicionalmente por consumo de alcohol, tabaco o estatus socioeconómico.

En un metaanálisis de 97 estudios prospectivos (128) se observó un aumento del riesgo de mortalidad total en las personas con un IMC >30 kg/m² (HR 1,18; IC95 % de 1,12 a 1,25). En el análisis por grados de obesidad, no se observó aumento del riesgo de mortalidad total en el grado 1 (IMC 30-<35) (HR 0,97; IC95 % de 0,91 a 0,06) en comparación con el peso considerado adecuado (IMC 18,5-<25). En los pacientes con un IMC>35 el HR fue de 1,29 (IC95 % de 1,18 a 1,41). Sin embargo, en el grupo de sobrepeso (25-<30) se observó una disminución de la mortalidad total (HR 0,94; IC95 % de 0,91 a 0,96).

A pesar de que la obesidad parece estar asociada a un mayor riesgo de mortalidad, no está claro que la pérdida voluntaria de peso produzca un beneficio sobre el aumento de la supervivencia en personas obesas.

Varias revisiones narrativas de estudios de cohortes (129;130) encontraron resultados contradictorios en los estudios analizados. Mientras algunos encontraron disminución de la mortalidad mediante la pérdida intencional de peso en personas obesas, otros encontraron un aumento de la misma.

La revisión sistemática y metaanálisis de Harrington y cols. publicada en 2009 (131), observó que la **pérdida de peso intencional** tiene un efecto neutral en la **mortalidad total** (RR 1,01; IC95 % de 0,93 a 1,09). Sin embargo, la pérdida de peso intencional tiene un pequeño efecto beneficioso en pacientes clasificados como enfermos (RR 0,87; IC95 % de 0,77 a 0,99), **especialmente obesos con mala salud** (con factores de riesgo) (RR 0,84; IC95 % de 0,73 a 0,97), pero parece estar asociado con un ligero aumento de la mortalidad en personas sanas cuyo IMC está dentro de la normalidad o sobrepeso (RR 1,09; IC95 % de 1,02 a 1,1). A pesar de la heterogeneidad presente, no se hace un análisis de las causas de la misma.

**Calidad
muy baja**

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	La dieta mediterránea presenta beneficio en mortalidad cardiovascular frente a una dieta baja en grasa (96).
Calidad muy baja	La realización de actividad física en tiempo libre presenta beneficio en mortalidad frente a la no realización de actividad física. Evidencia de metaanálisis de estudios de cohortes (99).
Calidad muy baja	El consumo moderado de alcohol presenta beneficio en mortalidad cardiovascular y coronaria frente al no consumo de alcohol. Evidencia de metaanálisis de estudios de cohortes (102).
Calidad muy baja	La pérdida de peso intencional tiene efecto neutro/ no tiene efecto sobre la mortalidad total (114).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones, teniendo en cuenta las siguientes comparaciones: 1) C1: Dieta mediterránea vs. Dieta baja en

grasa; 2) C2: Realización de actividad física en tiempo libre vs. No realización de actividad física en tiempo libre; 3) C3: Consumo de alcohol vs. No consumo de alcohol; 4) C4: Pérdida de peso intencional vs. Pérdida mínima o no pérdida de peso, han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es:

C1: Moderada

C2: Muy baja

C3: Muy baja

C4: Muy baja

2. El balance entre beneficios y riesgos:

C1: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes.

C2: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes.

C3: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes.

C4: Sin efecto.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)

4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

Los costes son bajos en relación a los beneficios.

Por lo tanto, se considera que se trata de recomendaciones con beneficios importantes en salud con costes bajos.

Recomendaciones

Fuerte	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.
Fuerte	Se recomienda la realización de actividad física al menos 30 minutos al día.
Fuerte	Se recomienda aconsejar a la población general y a los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular que no superen los límites de riesgo en el consumo de alcohol.
Débil	Se sugiere no superar 2 unidades/día de consumo 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.
Débil	Se sugiere disminuir la ingesta calórica y aumentar la actividad física en pacientes con sobrepeso u obesidad.

¿Qué intervenciones son más eficaces para conseguir modificar el estilo de vida en pacientes con dislipemia?

Las intervenciones que se pueden realizar para mejorar los estilos de vida pueden ser muy variadas, en cuanto a las técnicas utilizadas (educación, persuasión, incentivación), complejidad de las intervenciones (simples o múltiples), resultados de eficacia que se evalúan, la intensidad y duración de las intervenciones, así como el profesional que las realiza (sanitario o no, médico, enfermera...), etc.

Las variables de resultado no están estandarizadas, y la adhesión a las recomendaciones suele ser variable. Por otra parte, el contenido de las intervenciones para mejorar comportamientos en salud a menudo está deficientemente informado en los estudios. Todo esto lleva a que es muy difícil obtener conclusiones sobre las características óptimas que deberían tener las intervenciones para lograr cambios en los estilos de vida. Por ello se plantea esta cuestión.

Evidencia científica

La guía del NICE (16) recomienda realizar ejercicios que se puedan incorporar a la vida diaria (ej. subir las escaleras). Los consejos sobre actividad física deben tener en cuenta las necesidades personales, preferencias y circunstancias. Los objetivos deben acordarse con el paciente y se deben dar instrucciones por escrito sobre los beneficios de la actividad y las oportunidades que hay a nivel local, y los profesionales implicados pueden ser de diversas disciplinas.

En cuanto a la GPC de Osakidetza, se recomendaba aconsejar el patrón dietético mediterráneo y que este consejo dietético fuera realizado fundamentalmente en consultas de enfermería (132;133).

En cuanto al alcohol, se recomendaba que la información sobre los efectos beneficiosos del alcohol debiera 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.

Técnicas para el cambio de comportamiento

Entre las técnicas de cambio de comportamiento, la automonitorización del comportamiento, la comunicación de riesgos y el apoyo social se han mostrado relativamente más eficaces que otras técnicas (134). **Calidad baja**

En cuanto a intervenciones para mejorar la adhesión a consejos dietéticos en la prevención y manejo de enfermedades crónicas en adultos, las intervenciones más prometedoras en cuanto a adhesión a las recomendaciones son el seguimiento telefónico, los vídeos, los contratos, la retroalimentación/feedback, las herramientas de nutrición y las intervenciones múltiples (135).

Las intervenciones sobre el cambio de comportamiento dietético y de actividad física a través de aplicaciones de ordenador tienen la potencialidad de poder llegar a grandes grupos de población, mostrando resultados prometedores mejorando el comportamiento en cuanto a ejercicio y dieta (136-138).

Por otro lado, en una revisión sistemática, las intervenciones dirigidas a mejorar la actividad física o los comportamientos dietéticos de forma aislada se mostraron en general más eficaces que las intervenciones que querían mejorar ambos comportamientos (139).

Intensidad de la intervención

En general, hay evidencia consistente en que las intervenciones intensivas consiguen mejores resultados en cambios de comportamientos saludables.

**Calidad
baja**

En 2003 la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomendaba el asesoramiento dietético conductual intensivo (sesiones múltiples de 30 o más minutos) para los pacientes adultos con hiperlipidemia y otros factores de riesgo conocidos de enfermedad crónica cardiovascular. Indicaba que este consejo podían impartirlo los médicos de atención primaria o bien referir a otros especialistas, tales como nutricionistas o dietistas. Este asesoramiento conductual consistía en: automonitorización, habilidades para superar las barreras comunes para la selección de una dieta saludable, ayuda a los pacientes para establecer sus propias metas, guías de compra y de preparación de alimentos, juegos de rol, y organización de apoyo social (estrategia de las 5 Aes: Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Asegurar) (140).

De la misma forma, en una revisión sistemática que evaluaba las intervenciones sobre asesoramiento conductual para promover el ejercicio y la dieta sana en pacientes sin ECV, HTA, DM ni hiperlipidemias (141), las intervenciones de intensidad media-alta (más de 30 minutos, 3 a 24 sesiones telefónicas o 1 a 8 sesiones personales) mostraron beneficios en la conducta y en variables de salud intermedias.

El consejo aislado en forma de material escrito y consejo breve sobre modificaciones de estilo de vida impartido de manera individual en una sesión de 30 minutos se ha mostrado menos eficaz disminuyendo los factores de riesgo cardiovascular en pacientes sanos con hipertensión en estadio 1 o prehipertensión, que intervenciones en varias sesiones individuales o grupales (142).

Lugar de la intervención

En cuanto al lugar de realizar la intervención, las intervenciones de promoción de actividad física en el medio escolar han mostrado efectos positivos en las conductas relacionadas con los estilos de vida y mejoras en la forma física (143).

**Calidad
baja**

En una revisión sistemática, las intervenciones más eficaces en el cambio conductual de salud evaluados fueron el consejo médico o el consejo individualizado impartido en el lugar de trabajo o en la escuela (144).

Estrategias de intervención y necesidad de adaptación

El consejo de los profesionales sanitarios es efectivo contra el tabaco y el consumo de riesgo de alcohol. Para modificar la dieta y aumentar el nivel de actividad física, las evidencias científicas disponibles son insuficientes, pero se recomienda su abordaje por los demostrados efectos saludables que conllevarían estos cambios. En nuestro medio, la estrategia de las 5 Aes (Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Asegurar) se considera más factible y efectiva que otras, como la entrevista motivacional. Las estrategias adoptadas exigen una adaptación al contexto en el que van a ser aplicadas, así como una reorganización de los centros. Entre las estrategias clínicas y organizativas que se han identificado que pueden facilitar la integración de estas intervenciones están: rediseño de las agendas dando mayor prioridad a los programas de promoción de la salud, cooperación entre los profesionales de los centros, especialmente el binomio médico-enfermera, selección de las poblaciones diana, nuevas herramientas de información y apoyo, coordinación con recursos y organizaciones en la comunidad, entre otras (145).

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

Calidad baja	Hay varias revisiones sistemáticas, pero la variabilidad en las intervenciones es tal que no es posible sacar conclusiones firmes en ninguna de ellas (117-128).
-------------------------	--

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de las recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja: la variabilidad en las intervenciones es alta. Los desenlaces de interés están sin estandarizar y la adherencia es escasa.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes.

Los beneficios de los estilos de vida saludable en la incidencia de enfermedad cardiovascular son conocidos, aunque no lo son tanto las intervenciones adecuadas para lograr modificaciones en los estilos de vida. No se sabe con certeza qué intervenciones o cómo realizar esas intervenciones para lograr estilos de vida saludable.

Los inconvenientes son la pérdida de oportunidades de proporcionar otro servicio que tenga un mayor efecto/impacto en la salud.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)

4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

Por lo tanto, se considera que se trata de recomendaciones con beneficios importantes en salud y con costes bajos.

Recomendaciones

Débil	Se sugieren estrategias de intervención basadas en consejo dietético y/o actividad física de manera continuada en pacientes seleccionados.
Débil	Se sugiere seleccionar aquellas estrategias que mejor se adapten a las preferencias, estilos de vida y valores de los pacientes.
√	Se sugiere la estrategia de las 5 Aes (Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Asegurar) como estrategia más factible en nuestro medio.
√	Se recomienda adherirse a los recursos locales sobre mejoras de estilo de vida.

¿Cuánto tiempo debemos esperar con modificaciones de estilo de vida antes de iniciar tratamiento hipolipemiante?*

La prevención primaria de 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 a nivel internacional (9;10;60;61), entre las que las hay que consideran que debe iniciarse tratamiento farmacológico en los pacientes con un RCV superior al 20 % (9), o las que establecen diferentes estrategias de tratamiento, dependiendo del nivel de riesgo y en función de la existencia de otros factores de RCV (10).

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza se señala que antes de iniciar tratamiento hipolipemiante, hay guías que recomiendan iniciar medidas no farmacológicas durante tres o seis meses (9;10;60;61), y ver el efecto que éstas tienen antes de comenzar un tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

**GPC
base***

En prevención primaria, la promoción de estilos de vida saludable a través de la dieta y la actividad física, así como el abandono del tabaco, deben permanecer como actividades primordiales en estos pacientes.

Resumen de la evidencia

GPC base* (4)	Las guías recomiendan, previamente al tratamiento hipolipemiante, iniciar medidas no farmacológicas (dieta, actividad física) durante tres o seis meses (9;10;60;61).
--------------------------	---

Recomendaciones

√*	Se recomienda, previamente al inicio del tratamiento hipolipemiante, comenzar con dieta y actividad física durante seis meses en prevención primaria.
----	---

5.2. Alimentos funcionales

Preguntas a 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. Entre ellos están los ácidos grasos omega-3, los esteroides vegetales y la proteína de soja.

Los ácidos grasos omega-3, derivados del pescado (ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico) y de los vegetales (ácido alfa-linolénico), son recomendados por las diferentes guías como suplementos y/o mediante la ingesta de pescado.

En cuanto a los fitosteroides o esteroides vegetales, se trata de moléculas de origen vegetal estructuralmente similares al colesterol que también han sido propuestas para el tratamiento de la hipercolesterolemia y añadidos a diferentes alimentos, principalmente margarinas, yogures, cereales y productos lácteos debido a su acción sobre los lípidos sanguíneos.

Por último, la proteína de soja se ha venido utilizando como una opción terapéutica con el propósito de reducir el c-LDL, aunque las guías no hacen una recomendación clara sobre su utilización.

Evidencia científica

La guía NICE (16) aconseja el consumo de pescado graso al menos dos veces por semana, no estando claro el beneficio de los suplementos de omega-3 en la dieta. La GPC de Osakidetza (14) concluía que los ácidos grasos omega-3 producían una disminución neta de los TG de -27 mg/dl (IC 95 % de -33 a -20) y que no había estudios que evaluaran la eficacia de los fitosteroides en la disminución de eventos cardiovasculares, por lo que finalmente recomendaba la ingesta de pescado como fuente de ácidos omega-3 y grasas no saturadas como parte de la dieta mediterránea.

Ácidos grasos omega-3

Desde la publicación de la GPC de Osakidetza son varios los metaanálisis que se han publicado con el propósito de analizar el papel de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, fundamentalmente ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en la prevención de enfermedad cardiovascular.

En un metaanálisis (146) publicado en 2009 se observó que los suplementos de omega 3 (EPA/DHA) en la dieta durante un año o más reducían el riesgo de muerte cardiovascular, muerte súbita cardíaca, mortalidad por

cualquier causa y eventos cardiovasculares no fatales en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Estos resultados estaban dominados por los estudios GISSI y JELIS, que fueron dos estudios de diseño abierto y con un grupo de control sin placebo.

En otro metaanálisis posterior (147), los ácidos grasos omega-3 no se asociaron con reducción en mortalidad total (RR 0,88; IC95 % de 0,64 a 1,03) o re-estenosis coronaria.

Posteriormente a estos metaanálisis, se han publicado varios ensayos clínicos (148-150) (uno ya incluido en el metaanálisis anterior) en pacientes con antecedente de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular, en los que no se han observado diferencias en la reducción de eventos cardiovasculares mayores entre omega-3 y placebo.

Kwat et al. en el 2012 (151) llevaron a cabo otro metaanálisis que incluyó, además de los tres ECA publicados posteriormente, los mismos estudios del metaanálisis de Marik, excepto los estudios GISSI y JELIS (los estudios con más riesgo de sesgo). Se observó que los suplementos de omega-3 no reducen el riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad total, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus.

El metaanálisis de Chowdhury et al. (152) cuyo objetivo era clarificar la asociación del consumo de pescado y ácidos grasos omega-3 con el riesgo de enfermedad cerebrovascular en prevención primaria y secundaria, encontró que en los estudios de cohortes el mayor consumo de pescado se asoció a una reducción de la enfermedad cerebrovascular con un RR 0,94 (IC95 % de 0,90 a 0,98) para el consumo de dos a cuatro raciones a la semana en comparación con una ración menos, y no en los resultados de los ensayos clínicos, tanto en prevención primaria (RR 0,98; IC95 % de 0,89 a 1,08) como secundaria (RR 1,17; IC95 % de 0,99 a 1,38).

Un efecto beneficioso del consumo de pescado se observó también en el metaanálisis (153) de cinco estudios de cohortes que evaluaron la asociación entre el consumo de pescado y la incidencia de insuficiencia cardíaca, donde un mayor consumo disminuía el riesgo en un 15 %.

El metaanálisis de Kotwal et al. (154) no encontró beneficios en términos de reducción de la variable principal (compuesta de infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular), mortalidad total, muerte súbita, eventos coronarios, arritmias o eventos cerebrovasculares.

En otro metaanálisis (155) de 18 ECA y 11 estudios de cohortes publicado en el 2012, no hubo disminución significativa de la mortalidad total (RR de 0,95; IC95 % de 0,89 a 1,01), aunque sí una reducción de la mortalidad cardiovascular (RR de 0,89; IC95 % de 0,83 a 0,93). En el análisis de meta-regresión dosis-respuesta de los estudios de cohortes sugieren una asociación entre el mayor consumo de omega-3 con menor riesgo de mortalidad cardíaca hasta un límite de 0,20 g/día.

En el metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos de Larsson (156) se encontró que el consumo de pescado se asociaba débilmente de forma inversa con el riesgo de ictus (RR 0,94; IC95 % de 0,89 a 0,99). Sin embargo, en un metaanálisis (157) posterior no se obtuvo diferencias en ictus total entre la categoría de mayor consumo y la de menor consumo de omega-3.

Para la valoración del efecto de los omega-3 en las variables de morbilidad y mortalidad con GRADE se ha utilizado el metaanálisis de Rizos et al. (158) (2012), debido a la calidad del metaanálisis y a que incluye todos los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta el 2012. En este metaanálisis se valoró el papel de los omega-3 en los resultados cardiovasculares mayores. La mayoría de los estudios incluidos en este metaanálisis incluyeron pacientes en prevención secundaria. **No se observó asociación** entre los suplementos de omega-3 en la dieta y la **mortalidad por todas las causas** (RR de 0,96; IC95 % de 0,91 a 1,02). La utilización de omega-3 no redujo la **mortalidad cardiaca, la muerte súbita, el infarto de miocardio ni el riesgo de ictus**.

**Calidad
alta-
moderada**

Posteriormente a este metaanálisis se ha publicado un ensayo clínico (159) en 12.513 pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular o enfermedad arteriosclerótica pero no infarto de miocardio. Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente a recibir una cápsula diaria de 1 g de ácido omega-3 o placebo. Tras cinco años de seguimiento, no se encontraron diferencias en la reducción de eventos en la variable principal.

Varios metaanálisis (160-162) de ensayos clínicos han sido publicados en 2013. Uno de ellos (160), realizado en pacientes con IAM reciente, pendientes de angioplastia programada o portadores de desfibrilador implantable, analizó el efecto de omega-3 comparado con placebo en prevención de la muerte súbita o arritmias ventriculares fatales. Los autores no observaron una reducción del riesgo de muerte súbita o arritmias ventriculares (OR 0,82; IC95 % de 0,60 a 1,21), aunque la heterogeneidad era alta ($I^2=55,2$ %).

En otro metaanálisis (161) en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, no se encontraron diferencias en mortalidad total ni ictus entre los pacientes del grupo de omega-3 versus el grupo placebo, aunque se encontró una reducción en el riesgo de muerte coronaria, muerte súbita e infarto de miocardio. Sin embargo, se observó que el efecto protector desaparecía si se excluía del análisis el estudio GISSI.

Fitosteroles

No se han publicado ensayos clínicos que investiguen el efecto de los fitosteroles (estanoles/esteroles) en la reducción de eventos cardiovasculares.

Se han encontrado varios metaanálisis (163-168) que estudian el efecto de los fitosteroles en los lípidos séricos de pacientes con hipercolesterolemia.

En una RS de 2009 (163), se observó una reducción adicional de 14 mg/dl del CT y de 13,26 mg/dl en el LDL, sin modificación en el c-HDL ni TG en pacientes con hipercolesterolemia en tratamiento con estatinas.

Un metaanálisis (164) que compara el efecto de los esteroides vs. estanoles en el nivel de lípidos séricos, no muestra diferencias clínicamente relevantes en CT, c-LDL, c-HDL o TG.

En otro metaanálisis (165) de 2012 no se encontró ninguna evidencia de asociación entre las concentraciones de esteroides y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Soja

No se han realizado ensayos clínicos que investiguen el efecto de la soja en la reducción de eventos cardiovasculares.

Los estudios realizados (169-171) han sido dirigidos al estudio de variables subrogadas.

Así, en un ensayo clínico reciente (172) realizado en mujeres postmenopáusicas entre 45 y 92 años, los suplementos de isoflavonas de soja no redujeron la progresión de la aterosclerosis subclínica.

Resumen de la evidencia

Calidad alta moderada	Los ácidos grasos omega-3 no se asocian a una reducción de la muerte por todas las causas, muerte cardíaca, muerte súbita, IAM o ictus en pacientes con riesgo cardiovascular elevado (141).
	No se han publicado ensayos clínicos que investiguen el efecto de los fitosteroides (estanoles/esteroides) en la reducción de eventos cardiovasculares, sólo sobre los lípidos séricos del paciente.
	No se han realizado ensayos clínicos que investiguen el efecto de la soja en la reducción de eventos cardiovasculares, sólo sobre variables subrogadas.

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de las recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada:

Los ácidos grasos omega-3 no se asocian a una reducción de la muerte por todas las causas, muerte cardíaca, muerte súbita, IAM o ictus en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

2. El balance entre beneficios y riesgos:

Ausencia de beneficio de los ácidos grasos omega 3. Riesgo de efectos adversos gastrointestinales aumentado. Falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad).

En la población general está muy extendida la idea de que el consumo de ácidos grasos omega-3 es beneficioso a nivel cardiovascular (evidencias anteriores, campañas publicitarias en televisión...).

4. Costes y uso de recursos: los costes son altos en relación a los beneficios.

Con omega-3 ante la ausencia de beneficio cualquier coste es alto.

Los últimos estudios y metaanálisis no han observado que los suplementos de omega-3 disminuyan la morbimortalidad cardiovascular.

No hay evidencia que sustente la utilización de fitosteroles o soja en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Recomendaciones

Fuerte	No se recomienda utilizar suplementos de omega-3 para disminuir la morbimortalidad cardiovascular, ni en prevención primaria ni secundaria.
Fuerte	No se recomienda utilizar suplementos de fitosteroles en la prevención de enfermedad cardiovascular.
Fuerte	No se recomienda la utilización de soja en la prevención de enfermedad cardiovascular.

5.3. Plantas medicinales

Preguntas a responder:

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

Existe la creencia que diversas plantas medicinales, como el ajo (*Allium sativum*), el guggul (*Commiphora mukul*), el arroz rojo integral (*Monascus purpureus*) y las alcachofas (*Cynara scolymus*) pueden ayudar a disminuir las cifras de colesterol.

Por lo tanto, lo que se quiere ver con esta pregunta es si el uso de estas plantas es realmente eficaz en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con cifras elevadas de colesterol.

Evidencia científica

No hay ECA que evalúen la eficacia de estos productos para disminuir los eventos cardiovasculares. Por otra parte, la guía ATPIII (10) no recomienda la utilización de plantas medicinales para reducir el RCV y advierte de las posibles interacciones de las mismas con los fármacos.

**GPC
base***

Varias RS han analizado los efectos de las plantas medicinales en conseguir descensos del colesterol (173-175), aunque no se ha establecido de forma fiable ni la eficacia de estos productos para disminuir el RCV ni su seguridad a largo plazo:

- **Ajo (*Allium sativum*):** los estudios publicados sugieren que el ácido gárico 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 (173).
- **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 (174;175).
- **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 (175).
- **Alcachofas (*Cynara scolymus*):** los resultados de dos ECA muestran conclusiones contradictorias (175).

Resumen de la evidencia

GPC base*(1++)	La evidencia disponible muestra datos poco consistentes acerca de la eficacia de las plantas medicinales para reducir las cifras de colesterol (173-175).
GPC base*	No hay ECA que evalúen resultados clínicos.

Recomendaciones

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

6. Tratamiento farmacológico

6.1. Tratamiento farmacológico en prevención primaria

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en la prevención de enfermedad cardiovascular?

Los hipolipemiantes son un grupo de fármacos que por diferentes mecanismos mejoran el perfil lipídico disminuyendo el riesgo de sufrir un evento cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria.

Con esta pregunta lo que se pretende es conocer cuál de estos fármacos es el más efectivo en reducir el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Evidencia

La guía NICE (16) recomienda en prevención primaria la utilización de estatinas en personas con un riesgo cardiovascular superior o igual al 20 % a los 10 años, recomendado iniciar tratamiento con simvastatina 40 mg. La GPC de Osakidetza (14), recomendaba la utilización de estatinas a dosis bajas-moderadas.

Desde la publicación de la guía de Osakidetza, se han publicado varios metaanálisis que valoran la eficacia de las estatinas en población general en prevención primaria de enfermedad cardiovascular que, a pesar de referir un modesto beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares, manifiestan resultados contradictorios en la reducción de la mortalidad total. Esta discordancia puede deberse a la inclusión de pacientes en prevención secundaria, a diferencias en la proporción de pacientes sin enfermedad cardiovascular, diabéticos o mujeres incluidos en la selección de ensayos interrumpidos prematuramente, en el tiempo de seguimiento, las definiciones de objetivos y de enfermedad (algunos estudios no tienen como objetivo la disminución de eventos clínicos).

A este respecto la colaboración Cochrane publicó en 2011 (176) una revisión sobre el tema, cuyos resultados fueron actualizados en 2013 (101) con la inclusión de cuatro nuevos estudios. Los resultados que se han tenido en cuenta para la valoración de la calidad de la evidencia han sido los que se publican en dicha actualización.

Los resultados de ambas RS fueron concordantes pero sus conclusiones distintas. En la RS 2013 se observa una reducción de la **mortalidad total**

(OR 0,86; IC95 % de 0,79 a 0,94; NNT 96), **eventos coronarios** (RR 0,73; IC95 % de 0,67 a 0,80; NNT 56), **eventos cardiovasculares** (RR 0,75; IC95 % de 0,70 a 0,81; NNT 49 (40-66) a los 5 años), de **ictus** (RR 0,78; IC95 % de 0,68 a 0,89) (NNT 155 (106-309) a los 5 años), y de **revascularizaciones** (RR 0,62; IC95 % de 0,54 a 0,72; NNT 96 (78-129)) en los pacientes tratados con estatinas vs placebo. No se encontró un exceso de riesgo de **cáncer, rabdomiolisis, miopatía** ni de **ictus hemorrágico** entre los pacientes en tratamiento con estatinas, aunque si se observó un aumento del riesgo de incidencia de **diabetes** (RR 1,18; IC95 % de 1,01 a 1,39; NNH 99 (de 46 a 1778) a los 5 años).

Calidad moderada para todas
Calidad moderada-baja

Mientras que en la RS del 2011 los autores concluyen que, a pesar de los resultados, sólo hubo pruebas limitadas que indicaban que la prevención primaria con estatinas podía ser eficaz en función de los costes y mejorar la calidad de vida del paciente y que se debía tener cuidado al prescribir estatinas para la prevención primaria a personas con bajo RCV, en la actualización de 2013 se concluye que la evidencia apoya el beneficio de las estatinas en prevención primaria, incluso en pacientes con bajo riesgo. Esta conclusión se basa en los resultados de la revisión del *Cholesterol Treatment Trialist' Collaborators* (CTT) (100) de 2012.

Este metaanálisis (100), que incluyó ensayos clínicos tanto en prevención primaria como secundaria con datos de pacientes individuales, se realizó con el objetivo de conocer el efecto de las estatinas en pacientes de bajo riesgo. Según los datos de este estudio, las estatinas reducen el riesgo de eventos vasculares mayores (infarto de miocardio no fatal, muerte coronaria, ictus, o revascularización coronaria) con un RR de 0,79 (IC95 % de 0,77 a 0,81), independientemente de la edad, sexo o nivel de c-LDL basal.

Esta reducción también se produce en los grupos de riesgo de enfermedad CV <5 % y <10 % a los cinco años, a expensas sobre todo de la reducción en IAM no fatales y revascularizaciones (35 % de los eventos vasculares mayores). En los datos agregados de todos los participantes sin historia de enfermedad cardiovascular, las estatinas reducen el riesgo de mortalidad vascular (RR 0,85; IC95 % de 0,77 a 0,95) y mortalidad total (RR 0,91; IC95 % de 0,85 a 0,97) (177). Sin embargo, la reducción de la mortalidad vascular no se produce en los grupos de menor riesgo (<5 % y <10 % a los 5 años).

Además, los resultados del CTT se limitan a los pacientes en los que se da una reducción del nivel de LDL de 1mmol/L, variable impredecible que no puede ser utilizada para sugerir qué población se beneficiará del tratamiento. Así, no puede descartarse que personas sin esas reducciones también se beneficien del mismo.

Los datos de mortalidad total son los que generan un mayor grado de discordancia. Sólo el metaanálisis de Ray et al. (178) fue diseñado para analizarse esta variable de resultado final. En una población de 65.229 participantes no se encontró evidencia del beneficio de las estatinas en mortalidad por cualquier causa (RR 0,91; IC95 % de 0,83 a 1,01) en una situación de prevención primaria en sujetos de alto riesgo. Los autores de este metaanálisis excluyeron de

los estudios de prevención primaria los pacientes con ECV clínicamente manifiesta (3659 pacientes) a partir de datos previamente no publicados obtenidos de los autores de los estudios, proporcionando de esta manera una estimación más segura del efecto de las estatinas en esta población. El metaanálisis del *Therapeutics Letter* (179) también mostró una reducción no significativa de la mortalidad total (RR 0,93; IC95 % de 0,86 a 1,00).

Estos resultados contrastan con los obtenidos en otros metaanálisis (100;101;176; 180-182). El metaanálisis de Mills (180) encontró una reducción de la mortalidad total (RR 0,93; IC95 % de 0,87 a 0,99), mortalidad cardiovascular (RR 0,89; IC95 % de 0,81 a 0,98) y eventos CV mayores (RR 0,85; IC95 % de 0,77 a 0,95) en los pacientes en tratamiento con estatinas en comparación con placebo. Sin embargo, cuando examinan los estudios que informan de la ocultación de la asignación en la meta-regresión (10 de 20 estudios), el efecto terapéutico tanto en la mortalidad CV como en la mortalidad total desaparece (RR 1,14; IC95 % de 1,23 a 1,09). La inclusión de pacientes con y sin enfermedad cardiovascular previa así como la inclusión de ensayos con interrupción prematura antes del tiempo previsto, puede haber llevado a una sobrestimación de los beneficios de las estatinas en la mortalidad total en prevención primaria. En general, los metaanálisis no evalúan los daños asociados a las estatinas (miopatía, disfunción hepática, incidencia de diabetes).

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	El tratamiento con estatinas en prevención primaria reduce el riesgo de mortalidad total, de eventos coronarios, eventos cardiovasculares, ictus y revascularizaciones en comparación con placebo. No se encontró un exceso de riesgo de cáncer, rabdomiolisis, miopatía ni de ictus hemorrágico entre los pacientes en tratamiento con estatinas, aunque si se observó un aumento del riesgo de incidencia de diabetes (85).
-------------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de las recomendaciones, han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es: moderada.

El tratamiento con estatinas en prevención primaria reduce el riesgo de eventos coronarios, eventos cardiovasculares y revascularizaciones. También reduce el riesgo de ictus, aunque en menor magnitud que los eventos coronarios, y podría reducir el riesgo de mortalidad total. Sin embargo, para esto último los datos son contradictorios.

No se encontró un exceso de riesgo de cáncer, rabdomiolisis, miopatía ni de ictus hemorrágico entre los pacientes en tratamiento con estatinas, aunque si se observó un aumento del riesgo de incidencia de diabetes.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes.

En prevención primaria de enfermedad cardiovascular debe tenerse en cuenta el riesgo cardiovascular basal del paciente para inicio del tratamiento.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

Además de los posibles efectos adversos (aumento del riesgo DM, de miopatía,...) existen otros factores relacionados con las expectativas e intereses de los pacientes que deben ser tenidos en cuenta.

4. Costes y uso de recursos: los costes son altos en relación a los beneficios.

Los costes están en el límite en relación a los beneficios.

Por lo tanto, aunque la utilización de estatinas en pacientes de alto riesgo reduce los eventos coronarios y probablemente la mortalidad, su beneficio en personas de bajo-moderado riesgo no está claramente establecido. Hay que tener en cuenta que aunque las estatinas han demostrado su efecto beneficioso en prevención primaria, en las personas con una prevalencia de enfermedad vascular baja, el beneficio se reduce, por lo que es necesario tratar a muchas personas para beneficiar a unas pocas. En personas con un riesgo <10 % a los 10 años el NNT para eventos vasculares mayores es de 167 (177). Además, no hay que olvidar que se desconocen los efectos a largo plazo y que el riesgo de efectos adversos, aunque sean poco frecuentes, pueden ser importantes en población de bajo riesgo.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RCV >15 % según la ecuación de REGICOR. La indicación de tratamiento farmacológico debe ir precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable.
Fuerte	Se recomienda considerar medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RCV entre el 10 y el 15 % según la ecuación de REGICOR. El inicio de tratamiento debe realizarse tras intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (HTA, tabaquismo etc).
Fuerte	Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RCV entre el 10 y el 15 % según la ecuación de 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).

√	Se sugiere establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en pacientes con cifras de colesterol superiores a 320 mg/dl y/o a 230 mg/dl de c-LDL
Fuerte	Se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas en personas con niveles de RCV < 10 % según la ecuación de REGICOR.
√	Se recomienda promover/insistir en las medidas no farmacológicas y reducir la dosis o cambiar de estatinas en los pacientes que teniendo indicación de tratamiento con una estatina en prevención primaria no las toleren.

6.2. Tratamiento farmacológico en prevención secundaria

Preguntas a responder:

- ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo?
- ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con accidente cerebrovascular agudo?
- ¿Cuándo hay que tratar con estatinas a pacientes con enfermedad arterial periférica?
- ¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar para el tratamiento en prevención secundaria?
- ¿Cuál es el tratamiento hipolipomiente más efectivo después de la estatina en prevención secundaria?

En la actualidad, no hay duda de que el tratamiento con estatinas en prevención secundaria es eficaz en reducir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, existen ciertas cuestiones en relación a cuándo se debe iniciar el tratamiento, las dosis que hay que utilizar y cuáles son los fármacos más efectivos después de las estatinas, para las cuales es necesario realizar una revisión de la evidencia.

De ahí el planteamiento de las preguntas que se formulan en este capítulo.

¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo?

Evidencia científica

Según la GPC de NICE, en el síndrome coronario agudo la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas debe de realizarse después de haber informado y discutido entre médico y paciente los riesgos y los beneficios del tratamiento, teniendo en cuenta otros aspectos como la comorbilidad y la expectativa de vida. Cuando se ha tomado la decisión de prescribir una estatina, el tratamiento se debe iniciar con un fármaco con un bajo coste de adquisición (teniendo en cuenta la dosis diaria necesaria y el precio del producto por dosis).

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

En una revisión sistemática se observa que aunque la iniciación de la terapia con estatinas dentro de los 14 días siguientes a la aparición del síndrome coronario agudo produce tendencias favorables, no reduce significativamente los resultados de la variable compuesta principal (muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) al mes, a los cuatro, ni a los 12 meses de iniciar el tratamiento. Sin embargo, el inicio temprano de la terapia con estatinas reduce de forma significativa la aparición de **angina inestable a los cuatro meses** tras el síndrome coronario agudo y los procedimientos de **revascularización a los 12 meses**. **Calidad moderada**

Esta revisión (183) confirma que el tratamiento temprano con estatinas en el síndrome coronario agudo es seguro, incluso cuando se utilizan dosis altas de estatinas. No obstante, se debe prestar especial atención a los **síntomas musculares** en estos pacientes, sobre todo en los que están siendo tratados con Simvastatina 80 mg.

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	El inicio temprano del tratamiento con estatinas a dosis moderadas o altas en el transcurso de 14 días después del SCA reduce significativamente la ocurrencia de angina inestable y de procedimientos de revascularización a los cuatro y a los 12 meses, respectivamente, aunque no reduce de forma significativa la muerte, el infarto de miocardio, ni el accidente cerebrovascular hasta los cuatro meses después del evento índice (181).
-------------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada.
2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan los riesgos/inconvenientes.
3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)
4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

Por lo tanto, aunque el inicio temprano del tratamiento con estatinas a dosis moderadas o altas en el transcurso de 14 días después del SCA no reduce de forma significativa la muerte, el infarto de miocardio, ni el accidente cerebrovascular hasta los cuatro meses después del evento índice, su efectividad en la reducción de los episodios de angina inestable justifica ampliamente la recomendación de su utilización puesto que, por el momento, con excepción de simvastatina 80 mg, se ha mostrado como una intervención segura.

Recomendaciones evidencia

Fuerte	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, considerándose seguras las dosis altas de las mismas, exceptuando la dosificación de simvastatina 80 mg.
---------------	---

¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con accidente cerebrovascular agudo?

Evidencia científica

En la GPC de NICE no hay una recomendación expresa sobre cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con ACV, aunque en términos de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular, se recomienda la utilización de simvastatina 40 tras una evaluación inicial de factores y hábitos de riesgo. Si no se logran alcanzar niveles de CT <4 mmol/l o de LDL-c <2 mmol/l, se debería aumentar la dosis hasta 80 mg de simvastatina o estatinas de costo y potencia similar.

En la GPC de Osakidetza se señala que 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 el 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.

Esta recomendación se basaba en que 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 (184).

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 (184;185).

Se ha identificado una revisión sistemática que ha sido utilizada para responder a esta pregunta (186).

**Calidad
baja para
todas**

Previamente se había sugerido que las estatinas son efectivas durante la fase aguda del accidente cerebrovascular isquémico (187;188), aunque en un ensayo posterior (189) no se confirmó esta hipótesis. El objetivo de la RS identificada (186) era cuantificar los posibles efectos beneficiosos de las estatinas en el tratamiento agudo de los eventos cerebrovasculares isquémicos (tanto los AIT como el accidente cerebrovascular isquémico). Se incluyeron ocho ECA con 625 participantes. Los ocho estudios publicados no aportaron suficientes datos para evaluar los resultados primarios y secundarios programados. Ningún paciente **murió a causa de un accidente cerebrovascular isquémico ni de los efectos adversos de los fármacos, hemorragias o infecciones a los 30 días del evento agudo** entre los 444 participantes de los seis estudios que informaron sobre estos resultados. El tratamiento con estatinas no redujo la **mortalidad por todas las causas a los 30 días del evento agudo** en comparación con el placebo o ningún tratamiento (OR 1,51; IC del 95 % de 0,60 a 3,81) en los 431 pacientes reclutados en siete estudios. No se presentaron casos de **rabdomiolisis** en los 274 pacientes reclutados en tres estudios.

En fecha posterior a esta revisión sistemática se ha publicado un metaanálisis de estudios observacionales y ensayos clínicos (190) en el que los datos observacionales sugieren una asociación entre el tratamiento con estatinas antes de inicio del accidente cerebrovascular o dentro de las primeras 72 horas y la mejora de los resultados (mejoría funcional en la escala NIHSS a los 30 y 90 días tras el alta y disminución del riesgo de muerte desde el mes hasta el año tras el ACV), lo que es parcialmente apoyado por datos de los tres ECA. Sin embargo, los autores hacen hincapié en que no se recomienda la prescripción rutinaria de estatinas en la fase aguda de un ACV, puesto que no queda claro si el inicio de tratamiento con estatinas muy temprano después de un accidente cerebrovascular es mejor que hacerlo más tarde durante la estancia hospitalaria del paciente.

Los estudios en curso, como NEUSTART II, EUREKA y STARS07 podrían proporcionar una valiosa información sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con estatinas en el ictus isquémico agudo en un futuro.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	Los resultados de los ensayos no aportan suficientes datos para establecer si las estatinas son seguras y efectivas en la fase aguda de los casos de accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio (169).
---------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja.

Se consideró que solo los estudios FASTER y Montaner presentaban un riesgo de sesgo bajo y moderado, respectivamente, y que el resto tenían un riesgo de sesgo elevado por desenmascarar las comparaciones.

2. El balance entre beneficios y riesgos es incierto

La revisión sistemática no aclara si el inicio de tratamiento con estatinas de forma temprana después de un accidente cerebrovascular es mejor que hacerlo más tarde durante la estancia hospitalaria del paciente.

No se produjo ningún evento de muerte a los 30 días de seguimiento ni por ACV ni por efectos del tratamiento ni en el grupo de intervención ni en el de control. Pese a estos resultados los autores concluyen que las pruebas provenientes de estos ensayos no bastan para establecer si las estatinas son seguras y efectivas durante el accidente cerebrovascular isquémico agudo o el AIT.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad).

4. Costes y uso de recursos: los costes están en el límite en relación a los beneficios.

Por lo tanto, dado que los estudios no aclaran si iniciar el tratamiento con estatinas de forma temprana después de un accidente cerebrovascular es mejor que hacerlo más tarde durante la estancia hospitalaria del paciente, hasta no disponer de nuevos estudios más concluyentes, se sugiere no considerar esta opción.

Recomendaciones evidencia

Débil	Se sugiere no considerar la opción de tratar con estatinas de forma temprana (en las dos primeras semanas tras el evento) a los pacientes que hayan sufrido un ACV o un AIT.
--------------	--

¿Cuándo hay que tratar con estatinas a pacientes con enfermedad arterial periférica?

Evidencia científica

La GPC Osakidetza recomendaba el tratamiento con estatinas a dosis moderadas en los individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada.

No se han identificado nuevos estudios posteriores a la GPC de Osakidetza (14) que aporten nueva evidencia con respecto a la efectividad de las estatinas en la enfermedad arterial periférica (EAP). Sin embargo, en 2007 se realizó una revisión sistemática cuyo objetivo era determinar si el descenso de los niveles de lípidos era eficaz en reducir la mortalidad por todas las causas, los eventos cardiovasculares y la progresión local de la enfermedad en los pacientes con EAP (191).

**Calidad
alta**

En esta RS no solo se evaluó la efectividad de la estatinas, sino también la de otro tipo de fármacos como fibratos, ácido nicotínico, resinas de intercambio iónico, ezetimiba, ácidos omega-3 o cualquier otro medicamento utilizado específicamente para reducir niveles de lípidos. Solo tres ECA evaluaban las estatinas de forma específica: dos con simvastatina (192-194) y uno con atorvastatina (195), aunque solo dos ECA (193-195) demostraron que simvastatina y atorvastatina son eficaces de forma significativa en reducir **eventos cardiovasculares totales, eventos coronarios totales, ACV totales y procesos de revascularización**. Con respecto a estos resultados, hay que tener en cuenta que el mayor peso lo tiene el estudio HPS realizado en 6.748 pacientes entre 40 y 80 años con antecedentes de claudicación intermitente o que hubieran sufrido procedimientos de revascularización arterial periférica, amputación o reparación de un aneurisma. De estos pacientes un 60 % tenía antecedentes de enfermedad coronaria, un 8 % de enfermedad cerebrovascular y un 23 % diabetes. Además, es preciso puntualizar que el beneficio de simvastatina en reducir los eventos cardiovasculares mayores no fue significativo en los pacientes con EAP sin diabetes, ni cardiopatía isquémica, ni ACV (RR 0,86; IC95 % de 0,72 a 1,03). Si bien estos resultados eran independientes de las cifras de CT y c-LDL, los autores de esta revisión se decantan por aconsejar el tratamiento con estatinas en aquellos pacientes con EAP y cifras de CT de al menos 135 mg/dl (3,5 mmol/L), puesto que éstas eran las cifras que presentaban los pacientes incluidos en este estudio.

Resumen de la evidencia

Calidad alta	En pacientes con claudicación intermitente o revascularización y comorbilidad asociada (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o diabetes), las estatinas han demostrado ser eficaces en la disminución de eventos cardiovasculares (175-178).
-------------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es alta.

Las estatinas (simvastatina) han demostrado ser eficaces en la disminución de eventos en pacientes con claudicación intermitente o revascularización y comorbilidad asociada (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y diabetes), ya que el mayor peso de los resultados proviene del estudio HPS (con simvastatina).

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan los riesgos/inconvenientes.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad).

4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

Por lo tanto, aunque simvastatina y atorvastatina han demostrado ser eficaces en la reducción de eventos cardiovasculares totales, eventos coronarios totales, ACVs totales y procesos de revascularización en pacientes con claudicación intermitente o revascularización, es preciso resaltar que estos resultados se obtuvieron en pacientes con comorbilidad asociada (con alguna intervención arterial periférica o angioplastia, amputación de alguna de las extremidades, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y con diabetes).

Con respecto a la seguridad de las estatinas y aunque se analiza en su correspondiente apartado, en la RS de Aung no se recogieron los efectos secundarios de importancia en la intervención con estatinas.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda que en los individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o diabetes) se utilicen estatinas a dosis moderadas.
---------------	--

¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar para el tratamiento en prevención secundaria?

Evidencia científica

Tanto la GPC de Osakidetza como la GPC de NICE consideran la posibilidad de valorar dosis más altas de estatinas en pacientes que no logren objetivos de niveles lipídicos. La diferencia está en que la guía de NICE recomienda dosis altas de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo, mientras que la guía Osakidetza recomienda dosis moderadas al alta tras un síndrome coronario agudo. En cuanto a la dosis, la GPC de Osakidetza recomienda el uso de dosis moderadas de estatinas, tanto en pacientes con cardiopatía isquémica como en pacientes con ictus isquémico de origen aterotrombótico y sin cardiopatía.

Puesto que las estatinas proporcionan beneficios en pacientes con riesgo aumentado o enfermedad cardiovascular establecida, se ha argumentado que un tratamiento más intensivo con dosis más altas podría proporcionar beneficios adicionales.

Las estatinas a dosis más altas o las estatinas más potentes reducen de forma más intensa los niveles de lípidos. Sin embargo, la reducción de niveles lipídicos es una variable intermedia. La decisión sobre qué dosis de estatina utilizar debería basarse en resultados orientados al paciente. Además, las comparaciones directas entre distintas estatinas para conocer su potencia con respecto a variables clínicamente relevantes son escasas (196).

Un reciente metaanálisis (197), que incluye 10 ensayos clínicos con más de 40.000 pacientes en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular y, con un seguimiento medio de 2,5 años y que compara el tratamiento intensivo (atorvastatina 80 mg) con dosis moderadas a bajas (simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, lovastatina 5 mg...), no ha mostrado que el tratamiento intensivo reduzca la **mortalidad por todas las causas** ni la **mortalidad cardiovascular**. Además, no encontraron una relación lineal entre reducción de LDL y reducción de riesgo CV, tal y como sugieren otros estudios (99). Sí ha mostrado reducir la variable compuesta de **muerte por enfermedad coronaria más infarto de miocardio no fatal** (7,1 % frente 7,9 %; NNT: 125 durante 2,5 años). También se redujeron los infartos no fatales y la variable compuesta de ictus fatales y no fatales.

**Calidad
alta-
moderada**

Este metaanálisis realiza un análisis de subgrupos de los tres ensayos incluidos con pacientes con síndrome coronario agudo (A-Z, PROVE-IT, Colivicchi et al). En estos pacientes, sí se observó una disminución de la **mortalidad por todas las causas** (RR: 0,75; IC95 % de 0,61 a 0,91) y **mortalidad cardiovascular** (RR: 0,74; IC95 % de 0,59 a 0,94) con el tratamiento intensivo (simvastatina 40-80 mg, atorvastatina 80 mg) (NNT 119; IC95 % de 63 a 1.364). Otros metaanálisis también han encontrado reducción de mortalidad por todas las causas en pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento con dosis intensivas de estatinas (198;199).

**Calidad
moderada**

Al igual que otros metaanálisis anteriores (200), el metaanálisis de la CTT (99) señala que las dosis intensivas reducen los eventos coronarios mayores, la revascularización coronaria y los ictus isquémicos (no los hemorrágicos o de origen desconocido, donde la diferencia es no significativa). Sin embargo, no hay ensayos que comparen directamente dosis altas de estatinas entre sí en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares. Igualmente se desconoce el beneficio adicional que tendría tratar con dosis altas de estatinas frente a dosis de simvastatina 40 mg o atorvastatina 40 mg.

En otro metaanálisis (201) se incluyen los tres principales ECA que comparan distintas dosis de estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular estable (IDEAL, TNT, SEARCH), excluyendo pacientes con síndrome coronario agudo. Los resultados son concordantes, puesto que dosis altas de estatinas (atorvastatina 40-80 mg, atorvastatina 80 mg y simvastatina 80 mg) no muestran efecto sobre la mortalidad total frente a dosis de atorvastatina 10 mg, simvastatina 20-mg o simvastatina 20-40 mg), aunque sí se reduce el riesgo de eventos no mortales, fundamentalmente de infarto de miocardio (RR 0,80; IC95 % de 0,73 a 0,87), RAR 1,25 % (IC 95 % de 0,72 a 1,77) y en menor medida de ictus (RR 0,85; IC95 % de 0,76 a 0,97) y (RAR 0,58 %; IC95 % de 0,17 a 0,98). Sin embargo, sí se observan mayores tasas de abandono por efectos adversos en el grupo de estatinas a dosis altas (25 abandonos más por efectos adversos por cada 1.000) (201). El metaanálisis de Silva (202) calcula un NNH de 47 (IC95 % de 35 a 68) para el abandono de tratamiento debido a efectos adversos con las estatinas a dosis intensivas en comparación con las dosis bajas. Más del 90 % de los participantes de estos tres ECA mostraban buena tolerancia previa a las dosis estándar de estatinas, aunque la población con mayor riesgo de miopatía (ancianos, mujeres, pacientes con bajo IMC o con medicamentos que pudiesen interactuar) fue excluida o estaba poco representada. A pesar de todo, en el ensayo SEARCH (203) la miopatía fue más frecuente con simvastatina 80 mg frente a 20 mg (0,88 % frente 0,03 %; NNH: 118 durante 6,7 años; IC95 % de 92 a 165). También hubo más casos de rabiomiolisis con la dosis de 80 mg (7 casos 0,12 %) frente a ninguno, NNH durante 6,7 años de 862, IC95 % de 495 a 3.319) (203). Los aumentos de niveles de transaminasas, tres veces por encima de los niveles normales, fueron también más frecuentes en los ensayos con dosis altas de estatinas (1,5 % de los pacientes frente 0,4 %) (198). Las dosis intensivas de estatinas se han asociado a un incremento de nuevos casos de diabetes cuando se comparan con dosis moderadas de estatinas. Se ha calculado que con las dosis intensivas de estatinas el NNH por año para un nuevo caso de diabetes es de 498, mientras el NNT para un nuevo caso de evento cardiovascular al año es de 155 (204).

Hay que tener en cuenta que es probable que estos efectos adversos sean más frecuentes en la práctica clínica, donde las estatinas se prescriben a población de mayor edad, y mayor comorbilidad (insuficiencia renal, alcoholismo...), el seguimiento no es tan estrecho como en un ensayo clínico y donde los pacientes pueden tomar medicamentos que interactúen con las estatinas (como inhibidores del citocromo P450 u otros hipolipemiantes) y con una

duración superior a los ensayos clínicos, por lo que pueden aparecer efectos adversos a largo plazo.

Como limitación de estos metanálisis, algunos de los ensayos incluidos (PROVE-IT, A to Z, Colivicchi) son en pacientes con síndrome coronario agudo, con una fisiopatología distinta a pacientes con enfermedad cardiovascular estable, por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a los efectos con posterioridad a la fase aguda. Otra de las limitaciones es que en los ensayos en pacientes con síndrome coronario agudo las comparaciones en la mayoría de los casos han sido frente a dosis más bajas (simvastatina 20 mg o pravastatina 40 mg). En los ensayos en pacientes con ECV estable, de entre los ensayos con mayor número de participantes solo el ensayo TNT comparaba dosis intensivas frente estándar (atorvastatina 10 mg). En el ensayo A to Z e IDEAL, usaban dosis bajas de estatina (simvastatina 20 mg) y en el PROVE-IT usaban una estatina menos potente (pravastatina).

En cuanto al tratamiento con estatinas de individuos que han tenido un accidente cerebrovascular aterotrombótico, el único ECA (SPARCL) (184) diseñado en personas con ictus reciente pero sin antecedentes de enfermedad coronaria se realizó con dosis altas de atorvastatina (80 mg al día). Tras casi cinco años de seguimiento los resultados muestran que, en comparación con placebo, la atorvastatina 80 mg/día disminuye la incidencia de ictus en un 1,9 % en términos absolutos (NNT 52; IC95 % de 26 a 1.303) y un 22 % en términos relativos (HR 0,84; IC95 % de 0,71 a 0,99). También se redujeron los eventos cardiovasculares mayores, pero no la mortalidad total o cardiovascular, todas ellas variables secundarias del estudio. Por el contrario, hubo un aumento de un 0,9 % en términos absolutos de las hemorragias cerebrales (HR 1,6; IC95 % de 1,09 a 2,55) en los pacientes tratados con terapia intensiva.

Posteriormente, se han publicado varios metaanálisis (102;205;206) que incluyen, además de los datos del SPARCL, datos de subgrupos de pacientes con ictus y/o AIT previos procedentes de ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad coronaria o con alto RCV, aunque los resultados van en la misma línea de los obtenidos en el SPARCL.

No se conoce bien el beneficio adicional de las estatinas a dosis intensivas frente a dosis habitualmente utilizadas en clínica (40 mg de simvastatina o equivalente). En pacientes con enfermedad cardiovascular estable, no se han demostrado mejoras en mortalidad total ni cardiovascular. En cuanto a las ventajas con respecto a infartos de miocardio no fatales, se debe tener en cuenta que el tamaño del efecto observado es pequeño. Por otra parte, una valoración global de los resultados implica valorar estos resultados de eficacia junto con los posibles aumentos de efectos adversos y abandonos ya comentados. Puesto que se dispone de ensayos como el HPS, en los que se ha mostrado que simvastatina a dosis de 40 mg al día en comparación con placebo disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad total en un entorno mixto de personas con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo de enfermedad, o el ensayo 4S en prevención secundaria

(simvastatina 20-40mg) con reducción de mortalidad total, disminución de mortalidad coronaria, disminución de eventos CV mayores e incluso disminución de ictus. Las comparaciones de dosis intensivas de estatinas deberían realizarse frente a dosis moderadas de estatinas que se han mostrado de interés en la clínica. Las estatinas a dosis moderadas tienen un mejor historial de seguridad, se toleran mejor y han mostrado reducir los resultados clínicos y centrados en el paciente, incluida la mortalidad general. Por el contrario, las estatinas a dosis altas no son tan bien toleradas y no se han asociado con un beneficio global de mortalidad en comparación con estatinas a dosis moderadas. Una estrategia centrada en el paciente supone la utilización de estatinas a dosis moderadas en la mayoría de los pacientes y un enfoque de decisiones compartidas en casos de aumentar a dosis intensivas según la tolerancia. Actualmente, no hay evidencia suficiente que compense la relación beneficio/riesgo para generalizar el uso de estatinas a dosis intensivas en los pacientes con enfermedad coronaria estable. Por todo esto, el equipo redactor de la guía recomienda el uso de estatinas que han mostrado reducir morbilidad coronaria a dosis bien representadas en los ensayos clínicos más relevantes y con un buen coste de tratamiento, como simvastatina 40 mg, atorvastatina 10-20 mg o pravastatina 40 mg.

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	En pacientes con enfermedad coronaria estable, el tratamiento con dosis intensivas de estatinas reduce de forma significativa del riesgo de IAM no fatal y de la variable compuesta de IAM fatal y no fatal, así como en la de ictus fatal y no fatal (no AIT) frente al tratamiento con dosis bajas de estatinas (180).
Calidad moderada	En pacientes con síndrome coronario agudo, el tratamiento con dosis intensivas de estatinas reduce de forma significativa la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular (180-182).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de las recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada.

Los eventos no fatales se reducen de forma significativa, incluso la variable compuesta de muerte coronaria más IAM no fatal, es evidencia concluyente aplicando el análisis del tamaño óptimo de información.

Las dosis de estatinas que se comparan con dosis intensivas son más bajas que las usadas en clínica.

Incluye ensayos en síndrome coronario que pueden dar más beneficio que en enfermedad crónica.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan los riesgos/inconvenientes.

La mortalidad no se reduce de forma significativa, pero la dirección del efecto es consistente hacia los beneficios.

En los ensayos los efectos adversos pueden estar escasamente informados. Aumentan las enzimas hepáticas, podría aumentar CK, se han observado mayores tasas de abandonos por efectos adversos con las dosis intensivas (25 por cada 1.000, desde 19 más a 32 más abandonos) en pacientes con enfermedad coronaria estable.

Las dosis intensivas de estatina podrían ofrecer beneficio, y deberían considerarse tras valorar la historia clínica del paciente y el perfil de posibles efectos secundarios.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

Aproximadamente el 50 % de los pacientes abandonan el tratamiento crónico con estatinas.

4. Costes y uso de recursos: los costes están en el límite en relación a los beneficios.

Por lo tanto, dado que las estatinas a dosis intensivas han mostrado reducir la variable combinada de infartos no fatales y muerte por enfermedad coronaria (NNT 91 durante 2,5 años), pero no la mortalidad total, ni la mortalidad cardiovascular e infartos fatales frente a dosis bajas (que son inferiores a las dosis utilizadas en clínica), y que el NNH de las dosis altas frente a las bajas de reacciones adversas que llevaron a abandonar el tratamiento ha sido de 47 (IC95 % de 35 a 69), las recomendaciones que se hacen son las que vienen a continuación:

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda la utilización de estatinas en prevención cardiovascular secundaria, independientemente de las cifras de colesterol.
Fuerte	Se recomienda utilizar estatinas que han demostrado reducción de morbimortalidad cardiovascular en prevención cardiovascular secundaria: simvastatina, atorvastatina y pravastatina.
Débil	Se sugiere la utilización de dosis moderadas de estatinas frente a dosis altas en pacientes en prevención secundaria cardiovascular.
Débil	Se sugiere la utilización de dosis intensivas de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo.

¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo después de la estatina en prevención secundaria?

Evidencia científica

Tanto la anterior guía de Osakidetza (14) como la guía NICE (16) recomiendan estatinas como tratamiento de elección en prevención cardiovascular secundaria. Fibratos, ácido nicotínico, resinas o ezetimiba, se consideran en pacientes que no toleran estatinas. Ezetimiba es una opción para hipercolesterolemia familiar en la guía NICE.

No se ha encontrado ningún nuevo estudio publicado de forma posterior a la GPC de Osakidetza que compare distintos fármacos hipolipemiantes en prevención secundaria y que evalúe resultados de morbimortalidad coronaria y cardiovascular.

Estatinas

En un metaanálisis publicado posteriormente (99), que incluye tanto pacientes en prevención primaria como secundaria, en el subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria previa se reduce el porcentaje de eventos vasculares por año en un 21 % (RR por cada reducción de un mmol/L de LDL de 0,79; IC95 % de 0,76 a 0,83) y en un 25 % (RR por cada reducción de 1 mmol/L de LDL de 0,75; IC95 % de 0,96 a 0,82) en los pacientes con enfermedad vascular no coronaria.

Las guías recomiendan el tratamiento con estatinas en todos los adultos con enfermedad coronaria o equivalente (aterosclerosis no coronaria, aneurisma aórtico). La guía NICE matiza que se deben tener en cuenta factores adicionales como la comorbilidad y la esperanza de vida, y que por lo general se debe iniciar tratamiento con un fármaco con un bajo coste de adquisición (teniendo en cuenta dosis diaria y el precio del producto por dosis).

Diferencias clínicamente relevantes entre estatinas

Existe muy poca evidencia sobre eficacia y seguridad comparada entre distintas estatinas. Algunos ensayos (207-209) han realizado comparaciones directas de dosis altas de atorvastatina (80 mg) con dosis moderadas de estatinas o estatinas menos potentes (simvastatina 20 mg o pravastatina 40 mg), aunque se trataba de estudios que no estaban diseñados para conocer la eficacia relativa de una estatina comparada con otra. Otro estudio comparaba distintas estatinas a las dosis máximas, pero no presentaba como resultado variables clínicas (210).

A falta de comparaciones directas entre estatinas, se ha publicado un metaanálisis en red que no encuentra diferencias en mortalidad cardiovascular entre las diferentes estatinas (211), datos que concuerdan con estudios anteriores en pacientes en prevención secundaria (207-209).

Estatinas recientemente incorporadas al mercado

En 2009 se comercializó la rosuvastatina y en 2011 la pitavastatina. En cuanto a la Rosuvastatina, se han evaluado resultados de morbimortalidad frente a placebo en pacientes normocolesterolémicos con insuficiencia cardíaca isquémica de origen sistémico (212;213). A pesar de la importante reducción de c-LDL (45 % $p < 0,001$) y de PCR (37 % $p < 0,001$), el tratamiento con 10 mg de rosuvastatina no mostró diferencias en la variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y ACV no fatal ni en ninguno de sus componentes por separado. Tampoco en el ensayo GISSI-HF hubo diferencias en mortalidad ni ingreso hospitalario. En el estudio AURORA (214), en pacientes en hemodiálisis entre los que el 40 % tenían enfermedad cardiovascular, rosuvastatina 10 mg no mostró diferencias significativas en la variable combinada de muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal o ictus no fatal.

La pitavastatina ha sido estudiada en pacientes con IC (el 25 % con IAM previo) a dosis de 2 mg (215) (estudio PEARL). En pacientes japoneses y tras un seguimiento de dos años, no mostró mejoras frente a placebo en la variable combinada de muerte cardiovascular y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC). Tampoco hubo diferencias en las variables secundarias (mortalidad total, muerte cardíaca, hospitalización debido a empeoramiento de la ICC, IAM, angina inestable, ictus)

Otros fármacos hipolipemiantes

Fibratos

No se han localizado nuevos ensayos sobre el uso de fibratos con resultados de morbimortalidad en pacientes en prevención secundaria cardiovascular desde la publicación de la GPC de Osakidetza. Se ha localizado un metaanálisis (210) que incluye, además de ensayos ya incluidos en la GPC como el *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT) (216) y el *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) (217), dos nuevos ensayos en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2. Este metaanálisis incluye 18 ensayos, tanto en pacientes en prevención primaria como secundaria (cuatro en prevención primaria, 11 en secundaria y tres en combinación). Los fibratos reducen el riesgo de **eventos cardiovasculares mayores** (RR 0,88; IC95 % de 0,82 a 0,95), sobre todo el riesgo de **eventos coronarios** (RR 0,87; IC95 % de 0,81 a 0,93) y la reducción de **revascularización coronaria** (RR 0,88; IC95 % de 0,78 a 0,98; $n = 15.834$), pero no el **ictus** (RR 1,03; IC95 % de 0,91 a 1,16; $n = 27.021$) o la **muerte cardiovascular** (RR 0,97; IC95 % de 0,88 a 1,07). Los grupos no difirieron en efectos adversos graves por fármacos (RR 1,21; IC95 % de 0,91 a 1,61).

Calidad moderada para todas

El estudio ACCORD (218) evaluó si el uso de un fibrato (fenofibrato) en combinación con una estatina (simvastatina) reducía el riesgo de eventos cardíacos y accidentes cerebrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 y una HbA1c $\geq 7,5\%$. Este estudio incluía tanto pacientes en prevención prima

ria como secundaria. El grupo de fibratos y el grupo placebo no mostraron diferencias en los resultados combinados de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares o muerte cardiovascular. En cuanto a los efectos adversos, se observaron muy pocos efectos adversos graves: los fibratos modificaron los parámetros de función renal al inicio del tratamiento, pero no hubo un aumento en la tasa de **diálisis o enfermedad renal grave**, y algunos pacientes tuvieron que **interrumpir el tratamiento debido a efectos secundarios**.

Se ha localizado un metanálisis (219) que incluyó seis ECA de pacientes tanto en prevención primaria como secundaria, con el propósito de determinar la eficacia del tratamiento con fibratos en la reducción del riesgo vascular en pacientes con dislipemia aterogénica. Se concluyó que el tratamiento con fibratos redujo el riesgo de eventos vasculares. Sin embargo, este trabajo tiene una calidad incierta y los resultados se basan en datos de subgrupos no preestablecidos, por lo que las conclusiones de los autores deben ser tratados con precaución.

Ácidos grasos omega-3

Un metaanálisis que evaluaba la eficacia de los suplementos de ácidos grasos omega-3 frente a placebo en pacientes en prevención secundaria cardiovascular no muestra evidencia de reducción de **eventos cardiovasculares** (RR: 0,99; IC95 % de 0,89 a 1,09). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a **mortalidad por todas las causas, muerte de origen cardíaco, IAM, IAM fatal, IAM no fatal, angina estable e inestable, ICC o ictus o AIT**. La pequeña reducción en **mortalidad cardiovascular observada** desaparecía al excluir un estudio con graves problemas metodológicos (los grupos diferían en las incidencias de IAM previo y angina) (151).

**Calidad
alta**

No hubo diferencias significativas en los análisis de subgrupos en función de la duración del tratamiento, la dosis, la calidad metodológica del ensayo, el uso de suplementos de aceite de pescado como tratamiento único, la ubicación del país, antecedentes de enfermedad cardiovascular o el uso concomitante de otros tratamientos.

Ezetimiba

Los resultados de los ensayos clínicos en los que se evalúa el uso combinado de simvastatina y ezetimiba muestran que la adición de ezetimiba consigue una disminución adicional de los niveles de c-LDL frente a estatinas en monoterapia, pero no aportan evidencia sobre la eficacia clínica o morbimortalidad cardiovascular del uso combinado de simvastatina y ezetimiba (220-225).

En el estudio SEAS (223), realizado en pacientes con estenosis aórtica leve-moderada asintomática (indicación no aprobada para ezetimiba ni estatinas), se evaluó la eficacia para prevenir los eventos cardiovasculares frente a placebo. Se observó que el tratamiento con simvastatina combinada con ezetimiba no tuvo ningún efecto sobre la progresión de la estenosis aórtica o

sobre los eventos clínicos cardiovasculares en general, con la excepción de cirugía de bypass de arteria coronaria, que se realizó por lo general en el momento del reemplazo de la válvula aórtica (223).

En otro ECA (estudio SHARP) en pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio G3b a G5 (filtrado glomerular menor de 45 ml/min/1,73 m²), sin antecedentes conocidos de infarto de miocardio o revascularización coronaria y en el que sólo el 15 % tenía enfermedad cardiovascular, se evaluó la repercusión clínica de la reducción de las cifras de c-LDL. La variable principal fue la aparición de **eventos arterioscleróticos mayores** (combinación de infarto de miocardio, muerte por causa coronaria, ictus isquémico o cualquier procedimiento de revascularización). La combinación simvastatina más ezetimiba fue más eficaz que placebo para reducir la incidencia del primer acontecimiento cardiovascular grave (226). Sin embargo, los resultados de ese ensayo no son suficientes como para cambiar la recomendación de prescribir simvastatina como fármaco de elección en la práctica clínica habitual.

También se ha publicado el estudio IMPROVE-IT (227), que incluyó 18.144 pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo en los 10 días previos. Este estudio valoró si la adición de ezetimiba a simvastatina reducía eventos cardiovasculares. El 70% de los pacientes habían sido sometidos a una angioplastia percutánea y la duración del estudio fue de siete años. Los pacientes fueron asignados a simvastatina 40 mg/ ezetimiba 10 mg frente a simvastatina 40 mg. Se obtuvo una reducción de la variable principal combinada (mortalidad cardiovascular, eventos coronarios mayores o ictus no fatal) en el grupo simvastatina/ezetimiba en comparación a simvastatina sola (HR 0,936; IC95 % 0,89-0,99), aunque rozando la significación estadística. Esta reducción se obtuvo principalmente por la reducción de infarto no fatal e ictus no fatal.

No se obtuvieron diferencias en mortalidad total ni en mortalidad cardiovascular entre los dos grupos (ezetimiba vs placebo). Además, los cambios en el protocolo, las deficiencias en el análisis estadístico, el significado clínico cuestionable de las diferencias observadas entre los dos tratamientos, ponen en entredicho los resultados de este ensayo clínico.

Una revisión sistemática sobre la eficacia comparativa de la terapia combinada frente a la monoterapia con estatinas a dosis elevadas para el tratamiento de la dislipemia en pacientes adultos con alto riesgo de enfermedad coronaria concluye que las evidencias disponibles que apoyarían el uso de las terapias combinadas frente al uso de estatinas en monoterapia a dosis elevadas son insuficientes (228).

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	El tratamiento con fibratos versus placebo reduce los eventos cardiovasculares, sobre todo debido a la reducción de eventos coronarios (193;201).
-------------------------	---

Calidad moderada	El tratamiento con ácidos grasos omega-3 versus placebo no reducen eventos cardiovasculares ni otros desenlaces de interés (134).
	No hay estudios que proporcionen resultados de eficacia para ezetimiba en monoterapia sobre los desenlaces de interés.

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de las recomendaciones para las siguientes comparaciones: C1: Fibratos versus placebo; C2: Ácidos grasos omega 3 versus placebo y C3: Ezetimiba versus placebo, han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es:

C1: Moderada

C2: Alta

C3: No hay estudios sobre morbimortalidad

2. El balance entre beneficios y riesgos:

1: los beneficios superan los riesgos/inconvenientes

2: los riesgos/inconvenientes superan los beneficios

3: el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes es incierto.

Genfibrocilo reduce los eventos cardiovasculares, sobre todo debido a la reducción de eventos coronarios. Los ácidos grasos omega 3 no reducen eventos cardiovasculares ni otros desenlaces de interés. Y no hay estudios sobre morbimortalidad de ezetimiba.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y variabilidad en la opinión de los pacientes.

Ante la imposibilidad de tomar estatinas se piensa que por los beneficios mostrados los pacientes elegirían tomar fibratos, y que no aceptarían el tratamiento con omega-3 por ausencia de beneficios.

4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

Con fibratos el coste no es alto. Con omega-3, ante la ausencia de beneficio cualquier coste es alto.

Por lo tanto, los fibratos han mostrado reducir eventos cardiovasculares mayores y eventos coronarios en prevención primaria y secundaria. Los ácidos grasos omega-3 no han mostrado reducir eventos cardiovasculares ni mortalidad en prevención secundaria. Por otro lado, aunque ezetimiba reduce el LDL-colesterol y TG y aumenta el c-HDL se desconoce su efecto sobre la morbimortalidad tanto sólo o asociado a estatinas. Por ello, las recomendaciones que se hacen son las siguientes.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda en pacientes en prevención secundaria y con intolerancia a las estatinas bajar la dosis o cambiar a otra estatina.
Fuerte	Se recomienda que si persiste la intolerancia a estatinas a pesar de las medidas anteriores, se utilicen fibratos.
√	En caso de intolerancia a estatinas y fibratos se sugiere como otras opciones el uso de ezetimiba o resinas.

6.3. Efectos secundarios de las estatinas

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los efectos secundarios importantes demostrados de las estatinas?

La mayoría de los ensayos clínicos no están diseñados para evaluar la toxicidad de las estatinas, por lo que es esperable que en la práctica clínica los efectos adversos sean más frecuentes que lo que se observa en los estudios.

Algunos efectos adversos podrían ser más frecuentes si se usan dosis más altas de estatinas que las habitualmente utilizadas en los ensayos clínicos. Además, en estos ensayos se suelen excluir los pacientes con mayor riesgo de efectos adversos asociados a las estatinas o aquellos que han presentado intolerancia previa o con analíticas alteradas en la fase de reclutamiento. Además, en los ensayos clínicos los pacientes suelen ser predominantemente jóvenes y más sanos que lo que luego se encuentra en la clínica habitual, lo que limita la generalización y la validez externa de los mismos.

La relación entre el uso de estatinas y DM es un tema que ha ido surgiendo de forma repetida en los estudios.

La relación del tratamiento con estatinas y la aparición de cáncer es un aspecto controvertido, como se demuestra en el hecho de que haya tantos artículos que tratan sobre su posible efecto protector o posible inductor de su aparición (229).

La hipótesis de que un descenso de los niveles de colesterol pudiera tener relación con un incremento de las tasas de hemorragia cerebral comienza con algunos estudios epidemiológicos en los que de manera general se encontró una débil asociación entre los niveles de colesterol y los ACV de perfil isquémico, y de manera inversa, la asociación entre éstos y los ACV de perfil hemorrágico. Como ejemplo de ello, en 1989 un estudio encontró que niveles de CT por debajo de 160 mg/dl aumentaban el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) fatal, mientras que un incremento promedio de los niveles alrededor de 28 mg/dl aumentaban el riesgo de muerte por ACV de perfil isquémico (230).

Las estatinas, en general, son bien toleradas. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar miopatía, pudiendo variar ésta desde una mialgia sin consecuencias graves

hasta la rhabdomiolisis, que si bien es poco frecuente, puede dar lugar a insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y comprometer la vida del paciente.

Evidencia científica

Diabetes

Dosis moderadas de estatinas versus placebo

En el año 2001, el estudio WOSCOPS (231) señalaba una disminución en los nuevos casos de DM en los pacientes tratados con pravastatina. Posteriormente, se sugirió que este efecto secundario sólo se presentaría en aquellos pacientes en los que se utilizaban dosis altas de estatinas. Sin embargo, en el año 2008, en el estudio JUPITER con rosuvastatina se observó el efecto contrario (232).

En el año 2009 se publicó la primera RS que concluyó que no existían suficientes datos para sacar conclusiones (233). En el año 2010 se publicó una nueva RS en la que se recogían todos los estudios incluidos en la revisión anterior, que además logró recuperar los datos sobre nuevos diagnósticos de DM ocurridos tras iniciar el tratamiento con estatinas de otros siete ECA (234).

La RS seleccionada presenta una calidad baja, debido a que algunos de los ensayos que incluye no son doble ciego y a que ninguno de ellos fue diseñado para detectar los efectos secundarios. Aunque entre los 13 estudios suman cinco diferentes tipos de estatinas, se consideró adecuada la combinación de estudios debido a la homogeneidad del efecto y de los resultados obtenidos. Los métodos de detección de la DM fueron distintos: informada por el médico, criterios estándar y/o medicación antidiabética. El resultado obtenido detectó un aumento de la aparición de **nuevos casos de DM** con una OR de 1,09 (IC95% de 1,02 a 1,17) lo que se concretaba en el diagnóstico de un nuevo caso de DM por cada 225 pacientes tratados con estatinas durante cuatro años. No se encontraron diferencias entre las diferentes estatinas (234).

**Calidad
baja**

En el mismo sentido fueron los resultados de una RS de estudios de cohortes y un estudio de cohortes realizado en Nueva Zelanda, ambos publicados en 2013 (235;236). La primera incluía 471.250 pacientes no diabéticos tratados con estatinas, en los que detecta un aumento de DM en los pacientes tratados con atorvastatina (HR 1,22; IC95 % de 1,15 a 1,29), simvastatina (HR 1,10; IC95 % de 1,04 a 1,17) y rosuvastatina (HR 1,18; IC95 % de 1,10 a 1,26) cuando se comparaban con pravastatina. Esto no sucede en el caso del tratamiento con fluvastatina (HR 0,95; IC95 % de 0,81 a 1,11) o lovastatina (HR 0,99; IC95 % de 0,86 a 1,14) (235). El estudio de cohortes realizaba una comparación en la aparición de DM entre cuatro cohortes en las que en una de ellas se tomaba diclofenaco, no relacionada con la aparición de DM, otra tomaba antihipertensivos con riesgo alto de desarrollar DM (tiazidas y beta-bloqueantes), una tercera antihipertensivos con riesgo bajo de generar DM (DM, IECA, ARA II y calcioantagonistas) y la última que tomaban estatinas. El riesgo en HR a seis años de desarrollar DM después de ajustar por

edad, sexo y raza (tomando al diclofenaco como referencia) era de 1,59 (IC95 % de 1,15 a 2,20) para los beta-bloqueantes y las tiazidas, 2,32 (IC95 % de 1,74 a 3,09) para IECA, ARA II y calcioantagonistas y 3,31 (IC95 % de 2,56 a 4,30) para las estatinas.

Altas dosis de estatinas versus dosis moderadas

**Calidad
moderada**

No menos importante sería saber si existe diferencias entre el número de los **nuevos casos de DM diagnosticados** con dosis altas comparado con dosis moderadas de estatinas. La RS de Preiss (204) incluyó cinco ECA de una calidad aceptable de los que recuperaron los datos sobre los nuevos casos de DM aparecidos durante la duración del ensayo en cada uno de los grupos, ya que solo uno de los estudios incluía esta variable entre sus resultados (237). La conclusión es que las dosis diarias altas de estatinas (atorvastatina 80 mg, simvastatina 80 mg, simvastatina 40) conllevan un mayor riesgo de aparición de DM que las dosis moderadas (pravastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg), con una OR de 1,12 (IC95% de 1,04 a 1,22), lo que significaba el diagnóstico de dos casos anuales más de DM cuando se tratan 1.000 pacientes. No se detectaron tampoco diferencias entre simvastatina o atorvastatina, que fueron las estatinas utilizadas a altas dosis en los estudios.

En el año 2013 se publicó un metaanálisis en red en el que se intenta diferenciar el efecto sobre la aparición de la DM de distintas estatinas (238). El estudio cumple los estándares de calidad de este tipo de metaanálisis que, no obstante, en cuanto a su metodología está todavía en su fase inicial de desarrollo y, por tanto, sujeto a posibles variaciones en el futuro (239). Las dosis altas de estatinas incluidas en este estudio son: atorvastatina 80 mg, lovastatina 20-40 mg, pravastatina 40 mg, rosuvastatina 20 mg y simvastatina 40 mg. Las dosis moderadas están representadas por: atorvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg y rosuvastatina 10g. Sus resultados reafirmaron los del estudio de Preiss (204), apuntando a que las estatinas con más riesgo de producir DM cuando se utilizan en dosis alta serían rosuvastatina y simvastatina y las de menor riesgo pravastatina y atorvastatina. También el metanálisis de Naci y col. reforzó estos resultados (240).

Cáncer

Aunque existen varios metaanálisis (229;241-243) ninguno de ellos es de calidad elevada, ya que en todos los casos los resultados están obtenidos de ECA no diseñados para detectar la incidencia de cáncer como objetivo principal.

Se ha elegido el metaanálisis de Bonovas y cols. (241), por incluir el grupo más numeroso de ECA y porque su evaluación de la calidad de los estudios es la más explícita. Este metaanálisis recuperó 35 estudios, incluyendo todos aquellos de duración superior a seis meses que aportaban datos sobre incidencia o al menos mortalidad por cáncer. Reunieron datos de un total de 109.143 individuos, y con un seguimiento medio de 4,5 años. No detectaron heterogenei-

**Calidad
baja**

dad entre los estudios y no fue posible descartar la existencia de riesgo de publicación de pequeños estudios que hallen una relación a favor de la **aparición de cáncer** por parte de las estatinas. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el que tomaba estatinas (RR de 0,99; IC95 % de 0,94 a 1,04). Al realizar los cálculos con los estudios de más 3.000 pacientes y de una duración superior a los tres años tampoco se encontraron diferencias (RR 1,01; IC95 % de 0,96 a 1,07).

En la metarregresión que realizaron, el único aspecto que influyó en la aparición de cáncer aumentándolo, era la mayor edad de los participantes en el estudio (RR 1,14; IC95 % de 1,05 a 1,23). Esta asociación desaparecía al excluir el estudio PROSPER, que fue realizado en pacientes más ancianos.

El resto de los metaanálisis de ECA revisados presentan algunas diferencias entre ellos, ya sea por los criterios de inclusión o exclusión o el tipo de procedimiento elegido para realizar los análisis estadísticos. Sin embargo, todos encontraron que no había diferencias significativas en la aparición de cáncer entre ambos grupos. El trabajo de Dale y cols. revisa por separado la mortalidad por cáncer y el resultado es igualmente no significativo con un OR de 1,01 (IC95 % de 0,93 a 1,09) (229;242). Tampoco los estudios observacionales de la publicación de Dale y cols., ni en la de Kuopplala y cols. que analizaba conjuntamente ECA y observacionales, detectaron diferencias significativas (242;243).

Respecto a las diferencias entre las distintas estatinas analizadas, ninguno de los estudios que revisa este aspecto encontró diferencias (241-243).

Los resultados de un reciente metaanálisis vendrían a reforzar estos hallazgos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, tanto al utilizar la metodología clásica como la metodología de los metaanálisis en red (240).

Hemorragia intracraneal (HIC)

En 1995, una revisión de 45 estudios de cohortes que englobaban un total de 450.000 pacientes con 5-30 años de seguimiento (media de 16 años) y que incluían a 13.397 pacientes con un ACV (244), no hubo asociación entre los niveles séricos de colesterol y ACV tras ajustar el análisis por edad, excepto en los menores de 45 años. Esta asociación no estuvo relacionada con otros ajustes, ni por sexo, ni por TAD, ni por historia previa de enfermedad coronaria o etnia. La cuestión es que en estos estudios no se especificó el perfil del ACV, por lo que se podría estar enmascarando la asociación positiva entre ACV de perfil isquémico y colesterol, y la negativa entre éste y los ACV de perfil hemorrágico (244).

Más tarde, en dos estudios en individuos asiáticos se encontró que el descenso de CT se asociaba con una tendencia no significativa de disminución de riesgo de ACV de perfil isquémico y con un aumento en el riesgo de aparición de ACV de perfil hemorrágico (245;246).

Hasta que en 2006 no aparecieron los resultados del ensayo SPARCL y su posterior análisis post-hoc (19, 20), los estudios no habían encontrado una evidencia consistente que respaldara que la dislipemia fuese un factor de riesgo robusto para los ACV de perfil isquémico, ni tampoco el que existiera una fuerte asociación entre niveles bajos de CT y la aparición de HIC o ACV de perfil hemorrágico.

El SPARCL es el primer ensayo que demostró el descenso de riesgo de ACV isquémico recurrente con estatinas en 4.731 pacientes ambulatorios con historia previa de ACV o AIT, pero sin enfermedad coronaria conocida (184). Se trata de un ensayo en el que se compara la efectividad de atorvastatina 80 mg/día frente a placebo. Entre los criterios de inclusión se encontraba un LDL-C entre 100-190 mg/dL (2,6-4,9 mmol/L). El promedio de LDL-C y CT fue de 133 y 212 mg/dL (3,4-5,5 mmol/L). Se incluyeron pacientes con ACV de perfil hemorrágico si se consideraba que tenían riesgo de ACV de perfil isquémico. Se excluyeron aquellos que presentaban fibrilación auricular, otros problemas de embolismo de origen cardíaco o hemorragia subaracnoidea. La mediana de seguimiento fue de 4,9 años.

A pesar del beneficio general demostrado del tratamiento con atorvastatina en la reducción de riesgo de ACV, un análisis post-hoc encontró que el tratamiento con esta estatina se asoció con un incremento en el riesgo de ACV de perfil hemorrágico (HR de 1,66; IC95 % de 1,08 a 2,55) y con una reducción del riesgo para ACV de perfil isquémico (HR 0,78; IC95 % de 0,66 a 0,94). Si bien estos datos no demostraban que el tratamiento con estatinas aumentaba el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en todos los pacientes con ictus previo o ictus hemorrágico previo, es congruente con la evidencia epidemiológica hasta entonces disponible que sugería una asociación inversa entre el colesterol y el ictus hemorrágico.

En el estudio HPS (185), el tratamiento con simvastatina 40 mg comparado con placebo se asoció con una reducción significativa de primer ACV (4,3% vs 5,7%), reflejando una reducción del 28% en los ACV de perfil isquémico pero sin haber diferencia aparente en los ACV hemorrágicos. La reducción de ACV se hizo significativa a partir del segundo año de los cinco que duró el estudio.

Un estudio de cohortes retrospectivo de 2012 (230) con 17.872 individuos americanos de más de 65 años y que habían iniciado tratamiento con estatinas tras un ACV de perfil isquémico, no encontró diferencias que apoyaran la hipótesis de un mayor riesgo de sangrado en pacientes tratados con estatinas que en los no tratados.

Tres metaanálisis posteriores, en los que se evaluaba el tratamiento con estatinas, no encontraron un mayor riesgo de ACV de perfil hemorrágico (99;102;247). En uno de ellos (102), con 11 ensayos, se encontró un riesgo despreciable de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de tratamiento con estatinas (RR 1,03; IC95 % de 0,75 a 1,41). En otro metaanálisis del

CTT (99) seleccionaron 26 ensayos, encontrándose una tendencia no significativa hacia un aumento del riesgo de HIC (RR 1,15; IC95 % de 0,93 a 1,41). En el tercer metaanálisis no se encontró ninguna evidencia de aumento de riesgo de HIC (247).

En el metaanálisis más reciente, que incluye 31 ensayos (248), y en el que comparado con el metaanálisis de Hackam (247) seleccionaron algunos ensayos clínicos más, se asoció el tratamiento activo con estatinas con un aumento no significativo del **riesgo para HIC** (OR 1,08; IC95 % de 0,88 a 1,32; $p=0,4687$), que no se relacionó con el porcentaje de descenso ni con el nivel de c-LDL conseguido. Los autores concluyeron que el tratamiento con estatinas no se asoció a un aumento significativo de HIC, y que sí se asoció con reducciones significativas de ACV y de muerte, negando así el potencial riesgo para cualquier HIC.

Calidad moderada

Miopatía y rabdomiolisis

Uno de los problemas para conocer la incidencia de la miopatía es la existencia de distintas definiciones.

Un metaanálisis de 21 ensayos clínicos con 180.000 personas-año de seguimiento encontró que la miopatía, definida por síntomas musculares y niveles de creatina quinasa (CK) 10 veces por encima del límite superior al normal (LSN), se produce en cinco pacientes por cada 100.000 personas-año. La rabdomiolisis, definida como niveles de CK por encima de 10.000 UI/l o 10 veces por encima del LSN, con elevación de creatinina sérica o con necesidad de terapia de hidratación, se dio en 1,6 pacientes por cada 100.000 personas-año (69), aunque es probable que en la práctica clínica la incidencia sea superior a la encontrada en los ensayos clínicos. En cuanto al riesgo de mortalidad por rabdomiolisis, éste se ha estimado en 0,3 por 100.000 personas-año (249).

La incidencia de rabdomiolisis es relativamente rara. Algunos estudios observacionales sugieren que la miopatía puede ocurrir en un 5 a 10 % de los pacientes que toman estatinas (250). En tres estudios observacionales la incidencia de hospitalización por rabdomiolisis fue de 0,246, 0,3 y 0,66 casos por 10.000 personas-año (251-253).

Calidad muy baja

En otro estudio de cohortes prospectivo (254), la incidencia de eventos miopáticos moderados o graves (diagnóstico de miopatía o rabdomiolisis o concentración de creatina quinasa de cuatro o más veces el límite superior de lo normal) por cada 10.000 personas año fue de 1,08 (IC95 % de 0,99 a 1,18) en mujeres y 1,96 (de 1,84 a 2,10) en hombres. El NNH para un caso adicional de miopatía moderada a severa en cinco años fue 259 (de 186 a 375) en mujeres y de 91 (de 74 a 112) en hombres. No se observaron diferencias significativas con todas las estatinas, ni entre las distintas estatinas (simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina). El riesgo fue más alto durante el primer año de inicio de tratamiento. El aumento persistió durante el tratamiento, así como a los tres años tras suspender el tratamiento.

Una revisión sistemática que incluía estudios de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados, notificaciones voluntarias a las autoridades nacionales e informes de casos publicados, encontró que para las estatinas, excluida cerivastatina, la incidencia de rabdomiólisis en dos estudios de cohortes fue de 3,4 (1,6 a 6,5) por cada 100.000 personas-año, una estimación que concuerda con los datos de otros 20 ensayos. El 10 % de los casos fueron fatales. La incidencia fue aproximadamente 10 veces mayor cuando se usó gemfibrozilo en combinación con estatinas. En el 60 % de los casos, además de una estatina tomaban también fármacos que inhiben la CYP3A4 (especialmente eritromicina y antifúngicos azoles) y el 19 % fibratos, principalmente gemfibrozilo. La incidencia de miopatía en pacientes tratados con estatinas en los estudios de cohorte, y apoyado por los ECA, fue de 11 casos por cada 100.000 personas-año (69).

El riesgo de rabdomiólisis parece estar relacionado con la dosis. En un metaanálisis de ensayos clínicos (99), el exceso de rabdomiólisis observado fue de 4 (EE de 2) por cada 10.000 en los ensayos con estatinas con dosis intensivas frente a dosis menos intensivas, en comparación con 1 (EE de 1) por cada 10.000 en los ensayos de estatina a dosis estándar versus placebo/control. Todos los casos de exceso de rabdomiólisis con terapia intensiva se dieron con simvastatina 80 mg. Estos resultados son concordantes con los observados en otros estudios (255), así como con los resultados del ensayo SEARCH (256), donde el NNH para miopatía con 80 mg de simvastatina frente a 20 mg fue de 114, y con el ensayo A to Z (257), donde se observaron más casos de miopatía con dosis altas (NNH para miopatía con simvastatina 80 mg fue de 278). A pesar de que los estudios que relacionan aumento de miopatía con la dosis se han realizado con simvastatina, la miopatía ocurre con todas las estatinas y no hay evidencia que sugiera que una estatina sea superior a otra a nivel poblacional, por lo que otras estatinas podrían tener este riesgo a mayores dosis.

Por lo tanto, aunque diversos estudios sugieren que el daño muscular provocado por las estatinas puede estar relacionado con la dosis, no existen estudios que cuantifiquen adecuadamente el riesgo al utilizar dosis intensivas de estatinas.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	El tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas durante cuatro años aumenta el número de nuevos casos de DM con una OR de 1,09 (IC95 % de 1,02 a 1,17) (216).
Calidad moderada	El tratamiento con estatinas a dosis altas comparado con dosis moderadas aumenta el número de nuevos casos de diabetes, con una OR de 1,12 (IC95 % de 1,04 a 1,22) (187).
Calidad baja	El tratamiento con estatinas durante cuatro años y medio no aumenta el riesgo de tener cáncer, siendo el RR de 0,99 (IC95 % de 0,94 a 1,04) (223).

Calidad moderada	El tratamiento con estatinas no aumenta el riesgo de hemorragia intracerebral durante 48 meses de seguimiento, siendo el OR de 1,08 (IC95 % de 0,88 a 1,32) (230).
Calidad muy baja	El tratamiento con estatinas no aumenta el número de casos de hospitalización por rabdomiolisis confirmados (53; 83; 233-235).

7. Tratamiento farmacológico en ancianos

Preguntas a responder:

- ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?
- ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?
- ¿Se debe suspender y cuándo el tratamiento con estatinas en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?

Las tablas que permiten calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular están diseñadas para ser aplicadas en personas sin enfermedad cardiovascular previa y generalmente, menores de 75 años de edad. Esto, junto con el hecho de que las personas mayores padecen muchas enfermedades crónicas y utilizan más fármacos que cualquier otro grupo de edad, hace necesario que se planteen estas tres preguntas.

¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14) se recomendaba que a la hora de tomar una decisión tanto sobre el inicio como la suspensión de tratamiento hipolipemiente para la prevención primaria se hiciera de forma individualizada y tras valorar los riesgos que pueden superar a los beneficios en estos pacientes.

Como una cuestión previa a la utilización de estatinas en los pacientes ancianos, se ha cuestionado el peso que tienen los niveles de lípidos en el RCV de esta población. Existen varios estudios de cohortes y una revisión narrativa sobre la relación de los niveles de lípidos y enfermedad cardiovascular entre la población de más edad en prevención primaria. En el estudio de 2007 realizado por la *Prospective Studies Collaboration* (258), se realizó un metaanálisis de estudios de cohortes en población sin enfermedad previa, donde se concluye que los niveles de CT están relacionados con enfermedad coronaria también en los ancianos, incluidos los pacientes de entre 70 y 89 años. Sin embargo, esta relación disminuye con la edad, y así mientras que entre los 40 y 49 años el descenso de 1 mmol de las cifras de CT suponía un HR de 0,44 (IC95 % de 0,42 a 0,48) para la mortalidad por enfermedad coronaria, entre

los 80 y los 89 años el HR era de 0,85 (IC95 % de 0,82 a 0,89). Un estudio de cohortes realizado en población danesa sin enfermedad coronaria (259) encontró que la relación entre las cifras de CT y la enfermedad coronaria disminuía con la edad, siendo significativo sólo en los niveles más altos de CT (>309mg/dl) entre los 70 y 79 años y no significativo en ningún nivel (≥ 193 -<232; ≥ 232 -<309; >309 mg/dl) para los mayores de 80 años. Una revisión de estudios de cohortes (260) con pacientes mayores de 80 años en los que se mezclaba prevención primaria y secundaria, concluía que cuando el nivel de CT está por debajo de 213 mg/dl aumenta la mortalidad y que posiblemente los niveles óptimos se encuentren alrededor de 232 mg/dl.

En diciembre de 2013 se publicó una RS con metaanálisis (261) de los datos de la población de ≥ 65 años obtenidos de subgrupos de ECA sobre el tratamiento con estatinas en prevención primaria. Los resultados no fueron significativos en cuanto a **mortalidad total** (RR 0,94; IC95 % de 0,85 a 1,03) ni **mortalidad cardiovascular** (RR 0,90; IC95 % de 0,68 a 1,09), pero se apreciaba una disminución tanto del riesgo de **IAM** (RR 0,60; IC95 % de 0,43 a 0,84) como del **ACVA** (RR 0,76; IC95 % de 0,62 a 0,92). Lo que se traduce en que tratando a 100 personas durante 3,5 años se evitaban 1,5 IAM y 0,9 ACVA, sin disminuir la mortalidad. Tampoco se encontró un aumento significativo en la aparición de nuevos casos de **cáncer**.

Calidad moderada

La media de edad en el estudio era de 73 años, y en el único ECA que incluía únicamente pacientes de entre 70 y 82 años de edad (media de 75 años) se trataba de ancianos que habían sufrido un evento cardiovascular o que tenían un riesgo alto de padecerlo. Según refiere la RS, los pacientes de cada uno de los otros ECA eran seleccionados si presentaban:

- Niveles intermedios de colesterol y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.
- HTA y moderada hipercolesterolemia.
- HTA y al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular.
- Hipercolesterolemia primaria.
- DM tipo 2 y al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular.
- PCR > 2mg/l.
- Hipercolesterolemia en población japonesa.

Se considera que en esta población es necesario, antes de iniciar el tratamiento farmacológico, tener en consideración otros factores como las expectativas de vida y sus intereses, ya que se trata de un grupo heterogéneo de personas que padecen enfermedades muy evolucionadas, varias patologías y que con frecuencia están polimedizadas. En un estudio con entrevistas a ancianos de una media de 76 años de edad sobre la toma de medicación en prevención primaria cardiovascular, se observó que daban mucha importancia a los efectos secundarios y que, en cambio, pequeñas mejoras en los beneficios no los consideraban importantes (262).

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	El tratamiento con estatinas en prevención primaria de pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo cardiovascular disminuye los IAM y los ACVA (243).
-------------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada. Se encuentra disminución tanto de IAM como de ACVA. La población de la que parte esta información tiene una media de edad de 73 años y son pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan los riesgos/inconvenientes. Existe disminución de IAM y ACVA sin que se detecten efectos secundarios relevantes.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces, aunque no se conoce cuál puede ser la opinión de los pacientes al respecto.

En entrevistas a ancianos con una media de edad de 76 años sobre la toma de medicación en prevención primaria cardiovascular, se observa que éstos dan mucha importancia a los efectos secundarios y que, en cambio, no consideran importante pequeñas mejoras en los beneficios (254).

4. Costes y uso de recursos: los costes están en el límite en relación a los beneficios. El coste será aceptable cuando en la decisión de iniciar el tratamiento se tengan en cuenta tanto la opinión del paciente como los inconvenientes de incluir un medicamento más, además de los efectos secundarios que podrían ser más frecuentes en los pacientes de mayor edad.

Por lo tanto, aunque la evidencia señala que se ha demostrado una disminución de enfermedad cardiovascular, se trata de un grupo de pacientes heterogéneo en el que se incluyen personas con una corta expectativa de vida por otras patologías y que con frecuencia están polimedicados.

Recomendaciones

Débil	Se sugiere considerar la opción de iniciar tratamiento con estatinas en prevención primaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular mayores de 74 años. Previo al inicio de tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida de los pacientes y de manera explícita su opinión sobre el tema.
--------------	--

¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?

Evidencia científica

Se ha encontrado una revisión sistemática de 2008 que valora la eficacia de las estatinas en la reducción de la mortalidad total en pacientes ancianos de entre 65 y 82 años con enfermedad coronaria de base. Se trataba de un análisis de subgrupos de pacientes de diferentes ECA. Los resultados fueron favorables para todas las variables de resultado revisadas. La variable principal es **mortalidad total** (RR 0,78; IC95 % de 0,65 a 0,89), y las secundarias **mortalidad por enfermedad coronaria** (RR 0,70; IC95 % de 0,53 a 0,83), **IAM no fatal** (RR 0,74; IC95 % de 0,60 a 0,89), **ACVA** (RR 0,75; IC95 % de 0,56 a 0,94) y **revascularización** (RR 0,70; IC95 % de 0,53 a 0,83). El 25 % de la población de los estudios eran mujeres, aunque los autores señalan que los resultados eran similares en este grupo (263). **Calidad moderada**

Como se ha resaltado en el apartado anterior, esta población es muy heterogénea en cuanto a su estado de salud y su expectativa de vida, por lo que en ella es especialmente importante asegurarse que en la decisión de iniciar el tratamiento farmacológico se tienen en cuenta tanto estos factores como los deseos del paciente adecuadamente informado.

En cuanto a los datos generales sobre los efectos secundarios de las estatinas, existen datos claros sobre un aumento en la incidencia de DM y elevación clínicamente relevante de las cifras de transaminasas. Es posible, como se sugiere en algunas publicaciones, que los efectos secundarios sean más frecuentes en los pacientes de mayor edad (264).

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	El tratamiento con estatinas a dosis moderadas en pacientes mayores de 65 años con enfermedad coronaria reduce el riesgo de mortalidad total, IAM no fatal y revascularización coronaria (245).
-------------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada. Se produce una disminución del riesgo de todos los desenlaces de interés.
2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes. El balance es positivo para el tratamiento con estatinas en prevención secundaria en pacientes mayores de 65 años.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad). Probablemente los pacientes sean favorables a su uso.

4. Costes y uso de recursos: los costes son muy bajos en relación a los beneficios.

Probablemente favorable, ya que disminuye la mortalidad y los eventos de origen cardiovascular.

Por lo tanto, se ha demostrado disminución de eventos con escasos efectos secundarios, aunque se trata de evidencia indirecta al considerar estudios que incluían pacientes mayores de 65 años. No obstante, en estos pacientes existen otro tipo de consideraciones a tener en cuenta, como la comorbilidad y sus expectativas de vida que son también importantes a la hora de realizar la recomendación.

Recomendaciones evidencia

Fuerte	Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención secundaria en pacientes mayores de 74 años. Previo al inicio de tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida de los pacientes y de manera explícita su opinión sobre el tema.
---------------	---

¿Se debe suspender y cuándo el tratamiento con estatinas en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?

Evidencia científica

No se han encontrado en la literatura artículos sobre este aspecto en personas mayores de 74 años.

Existen estudios realizados en población general que estando en tratamiento con estatinas en prevención secundaria abandonan el tratamiento. Así, un estudio de cohortes revisó el efecto de este abandono tras haber sufrido un IAM, con una edad media de 68,4 años (de $\pm 12,8$). En este estudio encontraron que en el grupo que abandonó el tratamiento con estatinas frente a los que nunca lo habían utilizado aumentaba la mortalidad medida durante el primer año tras el IAM. Parece importante señalar que en el grupo que abandonó el tratamiento, los pacientes utilizaban básicamente mayor cantidad de fármacos que los que no lo habían utilizado nunca, lo que puede significar que se trataba de pacientes de mayor gravedad, algo que justificaría el aumento de la mortalidad (265). En otro estudio en el que tras haber iniciado tratamiento con estatinas por haber sufrido un ACVA los pacientes abandonaban el tratamiento, encontraron resultados similares, siendo este abandono uno de los predictores que alcanza significación estadística al medir la mortalidad al año siguiente de haber sufrido el ACVA. Esta asociación es más grande cuanto más temprano es el abandono de las estatinas (266). En ambos trabajos se

produjo asimismo un abandono de otros medicamentos importantes, como antiagregantes o IECA, lo que probablemente influyera en los resultados.

Estos estudios no responden en absoluto a la pregunta, sobre todo con respecto a los pacientes en prevención primaria, y solo parcialmente con respecto a los de prevención secundaria, ya que se desconoce qué ocurre en los grupos de mayor edad.

Un reciente artículo que revisa de forma narrativa los beneficios y riesgos del uso de estatinas en ancianos sugiere la retirada de las estatinas en las siguientes situaciones (264):

- Los beneficios potenciales ya no son clínicamente relevantes. Pacientes con discapacidades físicas o cognitivas severas, o aquellos en su último año de vida, en los que los objetivos de los tratamientos pasan de preventivos a paliativos.
- Efectos adversos graves como miositis, rabdomiólisis o insuficiencia hepática grave.
- Existencia de síntomas o signos compatibles con los efectos adversos de las estatinas y con una relación temporal, tales como mialgia, elevación moderada o grave de las enzimas hepáticas, deterioro cognitivo o fatiga.
- Necesidad de utilizar medicamentos que interactúan con las estatinas (aumentando el riesgo de toxicidad).

Resumen de la evidencia

No hay estudios que respondan de forma directa a la pregunta.

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones han sido los siguientes:

1. No existe evidencia que responda de forma directa a la pregunta.
2. El balance entre beneficios y riesgos: al no existir evidencia, será necesario individualizar la decisiones porque dependerá del pronóstico de vida, los efectos secundarios, la comorbilidades, etc.
3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces.

En un estudio en el que se preguntó a 356 personas ancianas (media de 75 años de edad) sobre su opinión acerca de la toma de medicación para la prevención primaria cardiovascular, se concluyó que la presencia de efectos adversos tiene una gran influencia en

la decisión de tomar o no la medicación y que, por otro lado, esta decisión está poco influenciada por pequeños cambios en los beneficios (262)

4. Costes y uso de recursos: el coste de mantener el tratamiento será probablemente bajo en los pacientes en prevención secundaria y con buena situación vital.

Por lo tanto, dada la ausencia de evidencia en esta pregunta, se considera que es necesario realizar una valoración individualizada, teniendo en cuenta la posibilidad de suspender el tratamiento con estatinas.

Recomendaciones

√	Se sugiere considerar la opción de suspender el tratamiento con estatinas y evaluar la situación clínica del paciente y su pronóstico de vida de manera repetida para evaluar los beneficios y riesgos.
---	---

8. Tratamiento de la hipertrigliceridemia

Preguntas a responder:

- ¿Son los triglicéridos un factor de riesgo cardiovascular?
- ¿Qué parámetros definen la hipertrigliceridemia?
- ¿Cuál debe ser el abordaje de la hipertrigliceridemia?

La hipertrigliceridemia (HTG) es una forma de dislipemia que se caracteriza por un aumento de los niveles sanguíneos de TG, y que se asocia frecuentemente con otros trastornos lipídicos.

Se sigue manteniendo el debate sobre la importancia de los TG como factor que aumenta el RCV, aunque la aparición de nuevos estudios sigue apuntando en el sentido de que la asociación de los TG con la enfermedad cardiovascular desaparece cuando se ajusta por el c-HDL y otros parámetros.

Aunque los fibratos han sido el principal tratamiento utilizado para disminuir los niveles de TG y posibles pancreatitis, no está claro a partir de qué nivel se debería iniciar el tratamiento y si no sería suficiente con la aplicación de cambios en el estilo de vida del paciente.

¿Son los triglicéridos un factor de riesgo cardiovascular?

En la GPC de Osakidetza se señalaba que en un metaanálisis (267) de 68 estudios prospectivos se observó que la concentración de TG no se relacionaba de forma independiente (HR 0,99; IC95 % de 0,94 a 1,05) con el **riesgo de enfermedad coronaria** después de ajustar por c-HDL, no c-HDL y otros factores de riesgo estándar. Por ello, los TG no proporcionan información adicional sobre el riesgo vascular siendo conocidos el c-HDL y los niveles de CT.

Evidencia científica

En el metaanálisis de estudios prospectivos de Murad y cols. (268) se encontró asociación entre la HTG y **mortalidad cardiovascular** (OR 1,80; IC95 % de 1,31 a 2,49), **eventos CV** (OR 1,37; IC95 % de 1,23 a 1,53), **infarto de miocardio** (OR 1,31; IC95 % de 1,15 a 1,49) y **pancreatitis** (OR 3,96; IC95 % de 1,27 a 12,34). Sin embargo, la fuerza de la asociación está limitada por la inconsistencia inexplicada de los resultados y el alto riesgo de sesgos de confusión y publicación.

En un estudio (269) realizado para evaluar una variante genética que regula la concentración de TG se comparó el riesgo de enfermedad coronaria para la concentración de TG genéticamente elevada con los registrados para diferencias equivalentes en la concentración de TG circulantes en estudios prospectivos. En los portadores de dos alelos de la variante genética ligada a un aumento en la concentración de TG, la OR para EC fue de 1,40 (IC95 % de 1,12 a 1,75) en comparación a los no portadores, asociación que podría estar determinada por la asociación, también encontrada, entre el c-HDL y esta variante genética.

Por lo tanto, con la evidencia actualmente disponible, no está claro si los TG son por sí mismos un factor de riesgo cardiovascular o si es su coexistencia con otras alteraciones lipídicas lo que asocia su presencia con la enfermedad cardiovascular.

¿Qué parámetros definen la hipertrigliceridemia?

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14) se adoptaron los valores del National Cholesterol Education Program (NCEP) para la definición de HTG (8), donde se consideraba un valor de TG normal cuando el nivel era inferior a 150 mg/dl, y TG muy alto cuando éste era superior a 500 mg/dl.

En los pacientes con cifras muy elevadas de TG aumenta el riesgo de pancreatitis, siendo la HTG la causa del 10 % de los casos. No se ha establecido un único umbral de concentración de TG por encima del cual puede ocurrir una pancreatitis. Se ha definido de forma arbitraria este **umbral por encima de 1.000 mg/dl** (270). Sin embargo, los niveles de TG por encima de los cuales puede producirse una pancreatitis pueden superar los 2.000 mg/dl (271).

**Calidad
muy baja**

¿Cuál debe ser el abordaje de la hipertrigliceridemia?

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14) se recomendaba tener en cuenta la situación global del riesgo cardiovascular del paciente y, como primera medida, disminuir el peso y el consumo de alcohol, así como la realización de actividad física. Cuando los niveles de TG permanecían por encima de los 500 mg/dl, se recomendaba tratamiento con fibratos y la posibilidad de utilizar los ácidos omega-3 de forma coadyuvante.

En el abordaje inicial de los pacientes con HTG se debería descartar la existencia de dislipemias genéticas (sobre todo la hipercolesterolemia familiar combinada), que pueden aumentar el riesgo de eventos coronarios.

En los pacientes con HTG leve o moderada (niveles <1.000 mg/dl) no está indicado el tratamiento farmacológico (272). Un porcentaje elevado de HTG son de etiología secundaria, siendo la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la diabetes las causas secundarias más frecuentes, con predominio de etiología etílica y tabaquismo en el varón y obesidad y diabetes en las mujeres (273). La manifestación de la HTG en los trastornos primarios (sobre todo la HTG primaria) está también fuertemente determinada por el impacto ambiental y los estilos de vida.

El tratamiento inicial de estos pacientes debe dirigirse a los cambios en el estilo de vida. Reducir el peso en los pacientes obesos y el consumo de carbohidratos simples, disminuir el consumo de alcohol, realizar ejercicio físico y abandonar el consumo de tabaco son el primer paso en el tratamiento del paciente con HTG (272;274).

Si se requiere iniciar tratamiento farmacológico para evitar el riesgo de pancreatitis, los fármacos que se han utilizado en la HTG, por ser los que disminuyen en mayor medida los niveles sanguíneos de TG, han sido principalmente los fibratos, los ácidos grasos omega-3 y el ácido nicotínico.

Estatinas y fibratos en el tratamiento de la HTG

Hay que tener en cuenta que la utilización de fibratos en pacientes con HTG leve o moderada podría aumentar el riesgo de pancreatitis. En el metaanálisis de Preiss (275), cuyo objetivo fue comprobar el riesgo de pancreatitis de estatinas y fibratos (16 ECA con estatinas y siete ECA con fibratos) se comprobó que, tras 4,1 años de seguimiento, el tratamiento con **estatinas** se asoció a un menor **riesgo de desarrollar pancreatitis**, con un RR de 0,77 (IC95 % de 0,62 a 0,97) (NNT 1.175). No se observaron diferencias en el desarrollo de pancreatitis entre estatinas a dosis intensivas y estatinas a dosis moderadas (RR 0,82; IC95 % de 0,59 a 1,12), y tampoco se encontró una asociación entre el uso de **fibratos** y el **riesgo de pancreatitis** (RR 1,39; IC95 % de 1,00 a 1,95). Sin embargo, en el análisis de sensibilidad que realizan los autores de los cuatro principales ECA con fibratos con datos publicados se observó un aumento del riesgo (RR 1,75; IC95 % de 1,07 a 2,86).

**Calidad
baja
Calidad
baja**

Fibratos en el tratamiento de la HTG

Se han publicado en los últimos años varios metaanálisis sobre el efecto de los fibratos en el perfil lipídico y en la prevención de eventos cardiovasculares.

En los ensayos clínicos se han introducido pacientes con niveles de TG <400 mg/dl, por lo que no tenemos evidencia en variables de morbimortalidad en pacientes con niveles superiores, ni tampoco datos sobre el efecto de las modificaciones en los estilos de vida.

Los fibratos están considerados actualmente como el tratamiento farmacológico más adecuado en los pacientes con HTG severa, ya que han demostrado producir una importante reducción de los TG.

El metaanálisis de Abourbih et al. 2009 (276) incluyó 20 estudios, entre los cuales se encontraban los cuatro principales estudios realizados con fibratos (BIP, FIELD, VA-HIT y HHS), con una población de 25.665 pacientes. Como ya se había puesto de manifiesto en metaanálisis anteriores, se observó que los fibratos reducen el IAM no fatal (OR 0,78; IC95 % de 0,69 a 0,89) en comparación a placebo, pero no disminuyen la mortalidad cardíaca, ni afectan a la mortalidad total. Los fibratos redujeron los niveles de TG en un rango entre -120 y -20 mg/dl, obteniéndose mayores reducciones en aquellos estudios que incluyeron pacientes con niveles basales de TG más elevados. Los fibratos tienen un efecto más modesto en c-LDL, c-HDL y CT.

Resultados similares se obtienen en el metaanálisis de Jun et al. 2010 (210), que incluyó 18 estudios. En cinco de los ensayos (19.977 pacientes) se recogieron datos de eventos cardiovasculares mayores y se observó una reducción del 10 % los **eventos cardiovasculares mayores** RR 0,90 (IC95 % de 0,82 a 1,00) con los fibratos. Los **eventos coronarios** se redujeron en un 13 % (RR 0,87; IC95 % de 0,81 a 0,93). No se redujo ni el riesgo de **mortalidad total, mortalidad cardiovascular ni mortalidad no cardiovascular**. Los fibratos se asociaron con un incremento en los niveles sanguíneos de creatinina.

**Calidad
baja-
moderada**

Se ha sugerido la utilización de fibratos sobre todo en el tratamiento de la dislipemia aterogénica (bajos niveles de c-HDL, altos de TG y partículas de c-LDL pequeñas y densas). Sin embargo, no hay nuevos ECA que hayan estudiado esta hipótesis, basándose los metaanálisis realizados en análisis de subgrupos de ensayos clínicos realizados anteriormente (219; 277; 278).

En el metaanálisis de subgrupos de Bruckert et al. (277) se observó una reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con niveles bajos de c-HDL (<35 mg/dl) y altos de TG (>200 mg/dl) que habían sido tratadas con fibratos frente a placebo (RR 0,70; IC95 % de 0,60 a 0,81). No obstante, no se dispone de estudios en este grupo de pacientes que compare estatinas versus fibratos, por lo que las estatinas siguen siendo la primera opción en el tratamiento. Además, en un ECA (218) publicado recientemente que investigó si la combinación de estatina con fibrato vs estatina en monoterapia reducía el riesgo de enfermedad cardiovascular (EVC) en pacientes diabéticos, no se encontró diferencias en la variable combinada principal del estudio (infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o mortalidad cardiovascular).

El metaanálisis de Lee et al. 2011 (219), que pretendía investigar la influencia de los fibratos en la reducción del riesgo vascular en personas con dislipemia aterogénica, obtuvo resultados similares.

Otro metaanálisis (278) que analizó la relación entre la disminución de colesterol no c-HDL y riesgo de ECV para varias terapias de modificación lipídica, encontró que los fibratos eran los que producían una mayor reducción de los niveles de TG (23-37%), seguidos de la niacina (18-52%), y encontró tanto para las estatinas como fibratos una relación de 1:1 entre el porcentaje

de reducción de colesterol no c-HDL y la reducción de enfermedad coronaria. La niacina, sin embargo, incluso en su presentación de liberación prolongada, sigue presentando más efectos adversos que ocasionan un porcentaje importante de abandonos de tratamiento.

Omega-3 en el tratamiento de la HTG

Otra alternativa al tratamiento de la HTG son los ácidos grasos omega-3. Estudios anteriores ya han demostrado el efecto sobre la reducción de los TG promovida por los ácidos omega-3 (279).

En un metaanálisis (280) reciente con 47 ECA y 16.511 pacientes, se observó que una dosis media de 3,25 gr/día de omega-3 produce una **reducción de los niveles de TG** de 0,34 mmol/L (IC95 % de 0,41 a 0,27) (30,24 mg/dl) durante un periodo de tratamiento de 24 semanas en sujetos con HTG. El análisis de meta-regresión reveló que la reducción proporcional de los TG se relacionó tanto con el nivel basal de TG como con el nivel de consumo de omega-3 (DHA o/y EPA), con mayores reducciones con niveles basales de TG más elevados o mayor consumo de omega-3. Los omega-3 no produjeron una reducción significativa del CT o c-LDL. No se observaron efectos adversos importantes, aunque el 55% de los estudios observaron efectos adversos, principalmente gastrointestinales, entre los que tomaron aceite de pescado comparado con los que recibieron placebo.

**Calidad
baja**

En otro metaanálisis reciente (281) se observó también un reducción de los TG de 0,20 mmol/L (18 mg/dl) con los suplementos de omega-3 derivados de algas marinas.

Sin embargo, los ácidos grasos omega-3 no han demostrado disminución del riesgo de eventos cardiovasculares ni de mortalidad total (158). La utilización de omega-3 no redujo la mortalidad cardiaca, la muerte súbita, el infarto de miocardio ni el riesgo de ictus.

Ácido nicotínico en el tratamiento de la HTG

El ácido nicotínico puede reducir los niveles en sangre de TG de un 15 % a un 25 % (282). Los efectos secundarios, fundamentalmente los sofocos, han limitado la utilización del ácido nicotínico en la práctica clínica. Hay que tener en cuenta que en el estudio CPD (283), el 57% de los pacientes no hicieron una buena cumplimentación del tratamiento.

La EMEA aprobó el uso clínico de una combinación de ácido nicotínico y laropirant para el tratamiento de la dislipemia mixta e hipercolesterolemia asociado a estatinas para aquellos pacientes que no pudieran controlarse en monoterapia con estatinas o éstas fuesen mal toleradas.

Después de conocerse los resultados preliminares del ensayo clínico HPS-THRIVE (284), donde se observó un aumento de la frecuencia de algunas reacciones adversas graves en el grupo tratado con ácido nicotínico y laropiprant, se concluyó que el balance beneficio-riesgo era desfavorable, y se decidió suspender la autorización de la comercialización de este producto en enero de 2013.

Actualmente, el ácido nicotínico sólo está disponible en fórmula magistral.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	La evidencia disponible no deja claro si los TG son por sí mismo un factor de riesgo cardiovascular o es su coexistencia con otras alteraciones lipídicas lo que asocia su presencia con la enfermedad cardiovascular (250-251).
GPC	El nivel de TG a partir del cual puede ocurrir una pancreatitis es desconocido, aunque pueden ser necesarios niveles de más de 1.000 mg/dl de TG para inducirla (252-253).
Calidad baja	El tratamiento con estatinas se asocia a un menor riesgo de desarrollar pancreatitis. En cuanto al tratamiento con fibratos, no hay asociación entre su uso y el riesgo de pancreatitis, aunque en el análisis de sensibilidad de ECA con datos publicados se observó un aumento del riesgo (257).
Calidad baja	Los fibratos se asocian a una reducción de eventos cardiovasculares mayores y eventos coronarios del 10 % y 13 %, respectivamente, aunque no se redujo el riesgo de mortalidad total, ni de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular (193).
Calidad baja	Los ácidos omega-3 producen una reducción de 0,34 mmol/L en los TG en sujetos con hipertrigliceridemia moderada (262).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones siguientes para las comparaciones: C1: Estatinas vs. placebo/cuidado estándar; C2: Fibratos vs. placebo; C3: Ácidos grasos omega-3 vs. placebo, han sido las siguientes:

1. La calidad global de la evidencia: baja para las tres comparaciones.

C1: el tratamiento con estatinas se asoció a un menor riesgo de desarrollar pancreatitis. Evidencia de metaanálisis de ECA de calidad baja.

C2: no se encontró asociación entre el uso de fibratos y el riesgo de pancreatitis. En análisis de sensibilidad de ECA de datos publicados se observó aumento del riesgo. Evidencia de metaanálisis de baja calidad.

Los fibratos se asociaron a una reducción de eventos cardiovasculares mayores y de eventos coronarios del 10 y del 13%, respectivamente. No se redujo ni el riesgo de morta-

lidad total, mortalidad cardiovascular ni la no cardiovascular. Evidencia de metaanálisis de ECA de baja calidad.

C3: los omega-3 producen una reducción de 0,34 mmol/L en los TG en sujetos con HTG moderada. Evidencia de metaanálisis de ECA de baja calidad.

2. El balance entre beneficios y riesgos:

C1: las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.

C2 y C3: el balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto.

Se deben valorar otros posibles efectos adversos de los fibratos, como el tromboembolismo venoso (NNH=110 en cinco años) (285), el daño renal agudo (NNH=450 en los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento) (286) o la rabdomiolisis (NNH=5.050 en cinco años) (252).

La ausencia de beneficio de los ácidos grasos omega 3 en variables de morbimortalidad, la molestia de su toma y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo, son importantes para tomar la decisión

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

En teoría los fibratos podrían reducir el riesgo de pancreatitis, por la reducción de niveles de TG. No obstante, no se encontró una asociación entre el uso de fibratos y disminución del riesgo de pancreatitis. Por el contrario, las estatinas reducen la pancreatitis (NNT de 1.200 en cinco años).

Otros efectos adversos potenciales asociados a los fibratos incluyen: tromboembolismo venoso (NNH de 110 en cinco años), daño renal agudo (NNH de 450 en los tres primeros meses tras inicio del tratamiento) y rabdomiolisis (NNH de 5.050 en cinco años).

Recomendaciones evidencia

Débil	Se sugiere no considerar de forma aislada los niveles de TG como factor de riesgo cardiovascular.
Débil	Se sugiere como primera medida disminuir el peso, reducir el consumo de hidratos de carbono, reducir el consumo de grasa, aumentar la actividad física y reducir o eliminar el consumo de alcohol en los pacientes con niveles de TG >200mg.
Débil	Se sugiere en personas con niveles de TG > 1.000 mg/dl la posibilidad de tratar con fármacos que reducen los niveles de TG.

9. Tratamiento de pacientes con descenso aislado c-HDL

Preguntas a responder:

- ¿Hay que tratar con hipolipemiantes a personas con c-HDL bajo?*

Estudios poblacionales han puesto de manifiesto que el nivel de c-HDL predice de forma inversa la enfermedad coronaria. Sin embargo, el riesgo de morir por enfermedad cardiovascular debido a bajos niveles de c-HDL en personas con cifras de CT normales en comparación con las personas con niveles de c-HDL más altos y cifras de CT normales es relativamente pequeño.

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14) se señalaba que la guía neozelandesa recomendaba terapia combinada o tratamiento con fibratos en pacientes con c-HDL bajo que han sufrido un evento coronario, así como una intervención intensiva sobre el estilo de vida y, probablemente, tratamiento con fibratos en pacientes con c-HDL bajo, TG elevados y RCV superior al 15 % (60). 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 (10).

**GPC
base***

No hay estudios que aborden el tratamiento de pacientes con reducción aislada de c-HDL. 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 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 y una disminución de c-LDL, no han obtenido resultados favorables en morbimortalidad. Un ECA con personas de entre 45-75 años e historia previa de enfermedad cardiovascular o diabetes tipo 2, comparó torcetrapib (CETP) más atorvastatina con atorvastatina en monoterapia, observando un aumento de riesgo de mortalidad total (RR 1,58; IC95 % de 1,14 a 2,19) y de eventos cardiovasculares (RR 1,25; IC95 % de 1,09 a 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), aunque en otros estudios realizados anteriormente, torcetrapib no había conseguido reducir el desarrollo de aterosclerosis en carótidas (287) o en arterias coronarias (288).

Después de conocerse los resultados preliminares del ensayo clínico HPS-THRIVE (284), donde se observó un aumento de la frecuencia de algunas reacciones adversas graves en el grupo tratado con ácido nicotínico y laropiprant, se concluyó que el balance beneficio-riesgo era desfavorable y se decidió su suspender la autorización de la comercialización de este producto en enero de 2013.

Por otra parte, una RS de 31 ECA no encuentra evidencia de que el aumento de los niveles de c-HDL reduzca la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (289).

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 (289). 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 % (289;290).

Resumen de la evidencia

GPC* (1+)	No hay ECA realizados en pacientes con descenso aislado de c-HDL. 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 (289;290).
----------------------------	--

Recomendaciones

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.
$\sqrt{*}$	Se recomienda no iniciar el tratamiento farmacológico ante cifras bajas de c-HDL sin tener en cuenta el riesgo coronario según la función de REGICOR.

10. Hiperlipidemia mixta

Preguntas a 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.

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) y la HTG familiar combinada (HTFC) son dos de las formas familiares más comunes de hiperlipidemia. La GPC de Osakidetza ya citaba trabajos (291;292) que mostraban que la hiperlipidemia familiar de carácter hereditario implica un riesgo aumentado de enfermedad coronaria prematura y de mortalidad cardiovascular.

No se han localizado ECA con estatinas, fibratos ni otros fármacos hipolipemiantes realizados en población con hiperlipidemia mixta que valoren resultados como mortalidad y eventos cardiovasculares o coronarios. Los estudios que evalúan pacientes con hiperlipidemias mixtas han evaluado resultados en niveles de lípidos o variables subrogadas (293-301).

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza se recomendaba que 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, y que si éstas fueran positivas, los pacientes podrían considerarse de alto riesgo cardiovascular.

Asimismo, también recomendaba que en prevención primaria, ante un paciente con hiperlipidemia mixta que no refiere antecedentes familiares, debía calcularse el riesgo coronario según la ecuación de REGICOR.

La GPC de NICE (16) no tiene un apartado de hiperlipidemia combinada. Al hablar de tratamiento combinado dice que no hay ECA con resultados CV al añadir fibratos, resinas o nicotínico a estatinas en pacientes con alto RCV. Cita una revisión sistemática de estudios de cohortes en la que estatina más gemfibrocilo tienen una incidencia 10 veces mayor de rabiomiolisis.

Para ezetimiba, remite a la guía de hipercolesterolemia familiar, señalando que no han encontrado estudios de morbimortalidad CV. En el año 2015 se publicó el estudio IMPROVE-IT (227), que valoró si la adición de ezetimiba a simvastatina reducía eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo (ver página 99 de esta guía).

En pacientes con dislipemia aterogénica, altos niveles de TG y bajos de c-HDL, algunos estudios sugieren que los fibratos solos (277) o combinados con estatinas (218;302) o niacina (303) podrían ser más eficaces que en población sin dislipemia aterogénica. Estas hipótesis necesitan confirmarse en ensayos clínicos antes de su aplicación en la clínica. **Calidad muy baja**

Resumen de la evidencia

	No hay ECA con resultados de morbilidad específicos en población con hiperlipidemia mixta.
Calidad muy baja	En pacientes con dislipemia aterogénica, niveles altos de triglicéridos y bajos de c-HDL, algunos estudios sugieren que los fibratos solos (277) o combinados con estatinas (218;302) o la niacina (303) podrían ser más eficaces que en población sin dislipemia aterogénica.

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es muy baja.

No hay ECA con resultados de morbilidad específicos en población con hiperlipidemia mixta.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los riesgos/inconvenientes superan los beneficios.

El uso de fármacos específicos para bajar niveles lipídicos, TG por un lado (por ejemplo fibratos) y c-LDL (estatinas), no ha demostrado mejorar resultados de morbilidad cardiovascular en estos pacientes y sí podría aumentar efectos adversos, por ejemplo a nivel muscular.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

No se conoce cuál puede ser la opinión de los pacientes al respecto.

4. Costes y uso de recursos: los costes son altos en relación a los beneficios.

Por lo tanto, la evidencia indica que las formas hereditarias de hiperlipidemia mixta conllevan un alto riesgo cardiovascular y que no se han localizado estudios con resultados de morbilidad en pacientes con hiperlipidemia mixta sin antecedentes de dislipemia hereditaria.

Recomendaciones

√	Se recomienda en pacientes con hiperlipidemia mixta investigar si se trata de una dislipemia de carácter hereditario.
√	Se recomienda calcular el riesgo coronario según la ecuación de REGICOR en paciente con hiperlipidemia mixta sin antecedentes familiares o personales de dislipemia hereditaria.
√	Se recomienda considerar como pacientes de alto riesgo los pacientes con dislipemias genéticas (sobre todo la hipercolesterolemia familiar combinada).

11. Indicaciones del tratamiento farmacológico combinado

Preguntas a responder:

- ¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?

La GPC de Osakidetza (14) recomendaba valorar el tratamiento combinado en hipercolesterolemias familiares en las que no se conseguía un control adecuado con un fármaco, y circunstancialmente, en pacientes con hiperlipidemias mixtas de origen familiar. En estos casos se recomendaba la combinación de estatinas y resinas de intercambio iónico, y en caso de intolerancia, ezetimiba. Si era necesaria la combinación de estatinas con fibratos, se recomendaba la utilización de fenofibrato.

La GPC de NICE no recomendaba el uso de tratamiento combinado en prevención primaria ni en secundaria, por no existir estudios que demuestren su eficacia y existir en cambio un mayor número de efectos adversos.

Evidencia científica

Se ha identificado una revisión sistemática (228) que aborda la cuestión sobre si las combinaciones de fármacos hipolipemiantes disminuyen los eventos cardiovasculares en pacientes con riesgo cardiovascular alto.

La mayoría de los estudios incluidos son de baja calidad para los desenlaces de interés, comparan dosis similares de estatinas en combinación o en monoterapia y están focalizados en variables subrogadas durante un corto periodo de tiempo. Incluyen también estudios no aleatorizados con seguimiento superior a 24 semanas, cuyos resultados incluían variables de resultado orientadas al paciente.

Los resultados en cuanto a los ECA incluidos en la RS son los siguientes:

Mortalidad

No se encuentran diferencias significativas entre el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco (3 ECA, 2 con ezetimiba y 1 con fibratos) versus dosis altas de estatinas. En los pacientes con alto RCV, la combinación de 14 ECA en los que las dosis de estatinas están mezcladas y se comparan con tratamiento combinado con ezetimiba, no encuentran diferencias estadísticamente significativas para **mortalidad total** (OR de 0,61; IC95% de 0,22 a 1,71) y **mortalidad vascular** (OR 1,98; IC95% de 0,21 a 19,14). Lo mismo sucede

**Calidad
muy baja**

con los fibratos, en los que el único estudio con fenofibrato no demuestra efecto sobre la mortalidad total con un OR de 0,46 (IC95% de 0,03 a 7,57). Estudios realizados con secuestradores de los ácidos biliares o ácidos omega 3 en población de diferente RCV, tampoco encuentran diferencias en mortalidad de la combinación de tratamiento frente a las estatinas en monoterapia.

Otros resultados clínicos

La RS no presenta los datos completos de otros desenlaces críticos para completar la tabla de GRADE, pero sí los suficientes para poder presentar sus datos.

No encuentran estudios que comparen dosis altas de estatinas frente a tratamiento combinado con resultados como IAM, ACVA, ICT o revascularización. En estudios con combinaciones de dosis estándar de estatinas con ezetimiba, fibratos, niacina o secuestradores de los ácidos biliares de duración entre 12 y 52 semanas, se producen pocos eventos y no aparecen diferencias estadísticamente significativas. Así, los datos son:

IAM fatal

- 3 estudios con ezetimiba (1.460 pacientes, 4 eventos): OR 2,71 (IC95% de 0,38 a 19,30).
- 2 estudios con fibratos (194 pacientes, 1 evento): OR 0,31 (IC95% de 0,01 a 7,77).
- 2 estudios con niacina (229 pacientes, 2 eventos): OR 4,64 (IC95% de 0,08 a 283,78).
- 3 estudios con secuestradores de los ácidos biliares (1 estudio, 150 pacientes): OR 0,35 (IC95% de 0,01 a 8,91).
- 2 estudios con ácidos omega 3 (18.700 pacientes, 26 eventos): OR 0,73 (IC95% de 0,34 a 1,58).

**Calidad
muy baja
para todos**

IAM no fatal

- 1 estudio con ácidos omega 3 (18.645 pacientes, 145 eventos): OR 0,75 (IC95% de 0,54 a 1,03).

Síndrome coronario

- 1 estudio con niacina (149 pacientes, 4 eventos): OR 0,91 (IC95% de 0,12 a 6,62).

Angioplastia

- 1 estudio con niacina (149 pacientes, 5 eventos): OR 3,78 (IC95% de 0,41 a 34,68).

ACVA total

- 1 estudio con ezetimiba (200 pacientes, 1 evento): OR 7,70 (IC95% de 0,15 a 388,20).

- 1 estudio con niacina (149 pacientes, 1 evento): OR 0,12 (IC95% de 0,00 a 6,21.)
- 1 estudio con ácidos omega 3 (18.645 pacientes, 328 eventos): OR 0,42 (IC95% de 0,10 a 1,87).

ACVA hemorrágico

- 1 estudio con ácidos omega 3 (18.645 pacientes, 88 eventos): OR 1,26 (IC95% de 0,83 a 1,91).

ACVA isquémico

- 1 estudio con ácidos omega 3 (18.645 pacientes, 238 eventos): OR 0,93 (IC95% de 0,72 a 1,21).

Efectos adversos

No todos los estudios los recogen, y en ocasiones existe heterogeneidad, lo que impide combinar los resultados.

- Estatina+ezetimiba vs estatina: no se detectan diferencias significativas en efectos adversos serios (potencialmente mortales, que requieren hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, persistente o significativa discapacidad / incapacidad o una anomalía congénita o defecto de nacimiento), efectos que obligan a la suspensión del tratamiento, rabdomiolisis, elevación de AST o ALT >3 veces y/o hepatitis, mialgia, CPK>10 veces, tanto en estudios de duración superior o inferior a 24 semanas.
- Estatina+fibratos vs estatina: no se detectan diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos serios (potencialmente mortal, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, persistente o significativa discapacidad / incapacidad o una anomalía congénita o defecto de nacimiento), efectos que obligan a la suspensión del tratamiento, rabdomiolisis, elevación de AST o ALT >3 veces y/o hepatitis, mialgia, CPK>10 veces, tanto en estudios de duración superior o inferior a 24 semanas.

Cáncer

- Estatina+ezetimiba vs estatina: no se detectan diferencias significativas en estudios de duración superior a 24 semanas con un OR de 3,99 (IC95 % de 0,71 a 22,28).
- Estatina+fibratos vs estatina: no hay datos.

En cuanto a los resultados de medidas subrogadas, como el alcance de niveles objetivo de c-LDL y c-HDL propuestos por el ATPIII, resultaron favorables al tratamiento combinado. Sin embargo, la medición de la aterosclerosis no encontró diferencias significativas entre ambos grupos.

Los abandonos tempranos del tratamiento fueron más frecuentes al asociar la niacina y más pacientes desarrollaron al menos un evento adverso con la utilización de secuestradores de los ácidos biliares. No hubo diferencias en el número de rabdomiolisis ni en la adherencia al tratamiento.

De forma posterior a la publicación de este metanálisis se han publicado 2 ECA, uno con fibratos en pacientes con DM tipo 2 (218) y otro con niacina en pacientes con HDL bajo (304), que al no encontrar efectos estadísticamente significativos en ninguna de las variables clínicas refuerzan de manera importante las conclusiones de la RS (228).

También se ha publicado el estudio IMPROVE-IT (227), que incluyó 18.144 pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo en los 10 días previos. Este estudio valoró si la adición de ezetimiba a simvastatina reducía eventos cardiovasculares. El 70% de los pacientes habían sido sometidos a una angioplastia percutánea y la duración del estudio fue de siete años. Los pacientes fueron asignados a simvastatina 40 mg/ ezetimiba 10 mg frente a simvastatina 40 mg. Se obtuvo una reducción de la variable principal combinada (mortalidad cardiovascular, eventos coronarios mayores o ictus no fatal) en el grupo simvastatina/ezetimiba en comparación a simvastatina sola (HR 0,94; IC95 % de 0,89 a 0,99), aunque rozando la significación estadística. Esta reducción se obtuvo principalmente por la reducción de infarto no fatal e ictus no fatal.

No se obtuvieron diferencias ni en mortalidad total ni en mortalidad cardiovascular entre los dos grupos (ezetimiba vs placebo). Además, los cambios en el protocolo, las deficiencias en el análisis estadístico y el significado clínico cuestionable de las diferencias observadas entre los dos tratamientos, ponen en entredicho los resultados de este ensayo clínico.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	No existen pruebas del beneficio del tratamiento combinado de estatinas con otro hipolipemiante en pacientes en prevención secundaria o con alto RCV (201;210;280).
-------------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones (siendo las comparaciones: C1: Ezetimiba+estatina vs estatinas en pacientes que requieren tratamiento intensivo; C2: Fenofibrato+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo y C3: Niacina+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo), han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es muy baja para todas las comparaciones.
2. El balance entre beneficios y riesgos: los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios en todas las comparaciones.

C1: Dada la ausencia de beneficio, la molestia de tomarla, los costes asociados y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo son importantes para tomar la decisión.

C2: Dada la ausencia de beneficio, la molestia de tomarla y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo son importantes para tomar la decisión.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores:

Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad). Probablemente los pacientes sean favorables a su uso.

4. Costes y uso de recursos: los costes son altos en relación a los beneficios. Dada la ausencia de beneficio, cualquier gasto es alto.

No existen pruebas del beneficio del tratamiento combinado en pacientes que requieren tratamiento intensivo, por lo tanto se hace la siguiente recomendación.

Recomendaciones

Fuerte	No se recomienda la utilización de tratamiento combinado de estatinas con otro hipolipemiante en pacientes en prevención secundaria o con alto RCV para disminuir eventos cardiovasculares.
---------------	---

12. Consideraciones en pacientes diabéticos

Preguntas a responder:

- ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes en prevención primaria?
- ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en pacientes con diabetes?

¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes en prevención primaria?

En el caso de los pacientes diabéticos continúa el debate sobre si los pacientes con DM tienen el mismo riesgo de presentar enfermedad cardiovascular que los pacientes con enfermedad coronaria, y si se debe abordar el tratamiento de los diabéticos como un equivalente de pacientes con enfermedad coronaria o, por el contrario, se debe utilizar una función de riesgo para estimar su riesgo cardiovascular.

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14) se recomendaba estimar el riesgo coronario de pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular mediante las tablas del proyecto REGICOR.

Por otro lado, se recomendaba el inicio de tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas cuando el riesgo coronario era mayor de 10%, salvo en caso de diabéticos de larga evolución (más de 15 años), donde se valora el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas con independencia al riesgo coronario.

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

La guía NICE (16), a pesar de tener una herramienta validada en población diabética y en su medio, recomiendan el tratamiento teniendo en cuenta criterios económicos. Dan más importancia a la valoración de factores de riesgo cardiovascular y ponen como punto de corte la edad de 40 años para iniciar tratamiento con estatinas.

En un metaanálisis (39) con 13 estudios de cohortes con más de 45.000 pacientes y un seguimiento medio de 13,4 años, se observó que los pacientes con diabetes y sin infarto de miocardio previo tuvieron menor riesgo (43% menos) de desarrollar eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes sin diabetes y con antecedentes de infarto de miocardio (OR: 0,56;

IC95% de 0,53 a 0,60). Este metaanálisis no apoya la hipótesis de que la diabetes es un «equivalente de enfermedad coronaria».

El estudio de cohortes prospectivo de Cano y cols. (40), de 10 años de seguimiento y realizado en población mediterránea, tampoco apoya la equivalencia de riesgo de enfermedad coronaria entre los pacientes con infarto de miocardio y los pacientes diabéticos. Las razones de riesgo ajustadas (HR) de incidencia de enfermedad coronaria a los 10 años (en hombres y mujeres: HR 0,54; IC95% de 0,45 a 0,66 y HR 0,28; IC95% de 0,21 a 0,37, respectivamente) y de mortalidad cardiovascular (en hombres y mujeres: HR 0,26; IC95% de 0,19 a 0,36 y HR 0,16; IC95% de 0,10 a 0,26, respectivamente) fueron significativamente menores que en los pacientes con infarto de miocardio. La duración de la diabetes (>8 años), el tipo de tratamiento (insulina frente a dieta o antidiabético oral) o el mal control glucémico (HbA1c>7%) son indicadores de mayor RCV en pacientes diabéticos, siendo el riesgo menor que el de los pacientes con IAM previo.

El riesgo cardiovascular de los pacientes con DM es menor que el de los pacientes con infarto de miocardio previo, incluso en pacientes con diabetes evolucionada, según una estimación a 15 años realizada ad hoc por los autores del estudio en esta cohorte, para responder a la solicitud del grupo elaborador de esta GPC que quería conocer en qué periodo evolutivo la diabetes podría igualarse en términos de riesgo de eventos cardiovasculares a los pacientes con infarto previo.

La GPC de Osakidetza recomendaba la utilización de la función de riesgo de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario en diabéticos, en base a los resultados obtenidos en la cohorte de diabéticos del estudio VERIFICA (58), donde la predicción de eventos de la función de REGICOR en esta cohorte no difirió de lo observado a los cinco años.

Calidad moderada

Hay otras ecuaciones de riesgo que se han venido utilizando en pacientes con diabetes que incluyen, además de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, otros más específicos de la diabetes, como su duración y la hemoglobina glicada. La más conocida es la *UKPDS risk engine*. Sin embargo, esta ecuación no está validada en nuestro medio y su utilización podría sobreestimar el verdadero riesgo cardiovascular de nuestra población diabética, como ya ocurrió en un estudio de validación realizado con cohortes de Holanda y Alemania (305).

En cuanto al nivel de riesgo a partir del cual iniciar el tratamiento hipolipemiente, en la GPC de Osakidetza fueron los estudios en diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (67;306-308) los que se tuvieron en cuenta para establecer de forma arbitraria un punto de corte. En el estudio CARDS, la atorvastatina 10 mg redujo la variable principal, pero los pacientes tenían un RCV alto. El grupo placebo presentaba una incidencia de eventos coronarios agudos de 1,47 /100 personas año, es decir, el riesgo a 10 años de esta población estaría alrededor del 15%, lo que se repite en la misma dirección en el subgrupo de diabéticos del estudio HPS. Sin embargo, en los

pacientes del estudio ASPEN (que tenían un riesgo más bajo pues tuvieron una baja tasa de eventos cardiovasculares (del 2 % a los cuatro años)) no hubo diferencias en la variable principal entre el grupo placebo vs atorvastatina 10 mg. Tampoco se observó ningún beneficio en el subgrupo de pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad cardiovascular del estudio ASCOT-LLA (tasa de eventos coronarios 7,2% a los tres años). De ahí que en pacientes diabéticos se establezca finalmente un punto de corte arbitrario en el 10% a los 10 años.

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	Los pacientes diabéticos no tienen el mismo riesgo de desarrollar un evento cardiovascular que los pacientes con infarto coronario previo (37-38).
Calidad moderada	La función de riesgo coronario del proyecto REGICOR está validada en población española e incluye pacientes con diabetes (40).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada.

Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes.

No es conocido el beneficio de aplicar una ecuación de riesgo en pacientes con diabetes sin enfermedad cardiovascular en la reducción de eventos cardiovasculares, aunque la evidencia indirecta apunta en el sentido de que la actuación sobre múltiples factores de riesgo disminuye la morbimortalidad cardiovascular.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

La utilización de las tablas del cálculo del riesgo cardiovascular/coronario ha demostrado estimar de forma más precisa el riesgo de eventos cardiovasculares en la población general, y en diabéticos en particular, que la utilización de los factores de riesgo cardiovascular por separado.

No se ha podido demostrar que en los pacientes diabéticos con un riesgo <10% la intervención con estatinas se traduzca en beneficio alguno.

Recomendaciones evidencia

Débil	Se sugiere estimar el riesgo coronario en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular para tomar decisiones de intervención hipolipemiante.
Débil	Se sugiere la utilización de las tablas del proyecto REGICOR en la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria.
Fuerte	Se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas, junto con cambios en el estilo de vida, en pacientes diabéticos tipo 2 en prevención primaria, entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10% en las tablas del proyecto REGICOR.

¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en pacientes con diabetes?

Evidencia científica

Tanto la GPC de Osakidetza como la GPC de NICE recomendaban el tratamiento con estatinas de pacientes diabéticos.

Para valorar la calidad de la evidencia se elige el metaanálisis de De Vries (309), por estar diseñado específicamente para valorar la eficacia de las estatinas en disminuir eventos cardiovasculares en personas con DM2 sin ECV previo y por ser de buena calidad. Incluye cuatro ECA (ASCOT_LLA, ASPEN, CARDS, HPS) (67;306-308) y sus resultados muestran que las estatinas reducen los **eventos CV y cerebrovasculares mayores** (RR: 0,75; IC95 % de 0,67 a 0,95), los **ictus fatales y no fatales** (RR: 0,69; IC95 % de 0,51 a 0,92), el **infarto de miocardio fatal y no fatal** (RR: 0,70; IC95 % de 0,54 a 0,90), aunque no la reducción de **mortalidad por todas las causas** (RR: 0,84; IC95 % de 0,65 a 1,09). Tres de los cuatro ECA utilizan atorvasvatina 10 mg y el otro simvastatina 40 mg. Se ha estimado cuál sería el riesgo basal de los pacientes diabéticos incluidos en los tres ECA que obtienen diferencias significativas, que es mayor del 10%, y en algún supuesto incluso del 19% (varones fumadores). Sin embargo, en el estudio ASPEN, que es el único que incluye población mediterránea y en el que las estatinas no han resultado ser eficaces, el RC estaba entre 5-10 % (306).

**Calidad
alta
Calidad
moderada**

El metaanálisis no hace referencia a los efectos adversos, y si se toman en cuenta los ECA de forma individual, no se detectan diferencias significativas en cuanto a casos de rabdomiolisis. De forma paradójica, se ha comprobado que entre los efectos secundarios del tratamiento con estatinas se encuentra la aparición de casos nuevos de diabetes, incluso a dosis bajas de estatinas.

Los resultados de eficacia del metaanálisis De Vries son concordantes con los del subgrupo de pacientes diabéticos, mayoritariamente de tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular previa, del metaanálisis del CTT de 2008 (310) (RR de eventos vasculares mayores de 0,73; IC95% de 0,66 a 0,82). Este metaanálisis de datos individuales incluye personas diabéticas de 13 ECA (no incluye el estudio ASPEN) y su enfoque es distinto al de Vries, ya que su objetivo es estimar el efecto clínico derivado de la reducción de cada mMol/L de c-LDL. El beneficio absoluto es proporcional al riesgo basal y a la reducción absoluta de c-LDL, por lo que los autores recomiendan considerar el tratamiento con estatinas en todas las personas con diabetes que tengan un riesgo suficientemente alto de eventos vasculares, aunque sin determinar dicho riesgo.

El metaanálisis de Saha 2010 (311) analizó la eficacia de los **fibratos** en pacientes con DM tipo 2, independientemente de si han tenido evento previo o no, mostrando que los fibratos reducen el **riesgo de infarto de miocardio no fatal**, sin mostrar beneficios en la **mortalidad** ni efectos significativos en otros resultados cardiovasculares (IAM fatal, angina inestable, revascularización coronaria, mortalidad por todas las causas, riesgo de cáncer o mortalidad por cáncer en pacientes con diabetes tipo 2). En realidad, el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) 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 (312).

**Calidad
baja-
muy baja**

**Calidad
moderada**

La ezetimiba no tiene estudios de morbimortalidad en población diabética.

El estudio ACCORD (218) ha mostrado que el tratamiento intensivo **combinando distintos hipolipemiantes** (fenofibrato+simvastatina vs simvastatina+placebo) no disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en su conjunto, ni en cada componente por separado. Tampoco se detectaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la evolución hacia enfermedad renal terminal.

También se ha publicado un estudio de modelos matemáticos (313) que analiza la **intensificación escalonada de la dosis de estatinas y antihipertensivos** con el objetivo de obtener un c-LDL <100 mg/dl junto con cifras PA <130/80 mm Hg en pacientes con diabetes; por un lado, obtuvo un beneficio de 1,5 años de vida ajustados a calidad, pero sólo en un grupo limitado de alto riesgo, y por otro, puede producir daños por los efectos adversos de los fármacos o los riesgos derivados de la polifarmacia.

Resumen de la evidencia

Calidad alta	El tratamiento con estatinas disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares graves en pacientes diabéticos con RCV moderado-alto y sin ECV previa (289-292).
Calidad baja	El tratamiento con fibratos disminuye el riesgo de infartos no fatales en población diabética, sobre todo con ECV previa (294).
Calidad moderada	La asociación de fibratos y estatinas no produce beneficios cardiovasculares adicionales a la estatina en monoterapia (201).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y dirección de estas recomendaciones, teniendo en cuenta las siguientes comparaciones (C1: Estatinas vs. Placebo; C2: Fibratos vs. Placebo; C3: Estatinas + fibratos vs. Estatinas), han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada.

C1: Alta.

C2: Baja.

C3: Moderada.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes.

C1: los beneficios superan los riesgos/inconvenientes.

C2: los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes.

C3: los beneficios y riesgos/inconvenientes están equilibrados.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces (sin variabilidad).

4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

Las estatinas han mostrado reducir eventos cardiovasculares graves en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular moderado-alto y sin enfermedad cardiovascular previa. Los fibratos han mostrado disminuir infartos no fatales en población diabética, mayormente con ECV previa, y la asociación de fibratos y estatinas no produce beneficios cardiovasculares adicionales. Por todo lo expuesto, se ha considerado que se podría recomendar tratamiento con estatinas en las personas diabéticas cuyo RC sea $>10\%$ según la ecuación de REGICOR. Los principios activos de elección son simvastatina 20-40 mg/día o atorvastatina 10-20 mg/día, salvo si están contraindicadas o no se toleran.

Recomendaciones evidencia

Fuerte	Se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas en pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10 % en las tablas del proyecto REGICOR.
√	Se sugiere individualizar la recomendación en función de los factores de riesgo cardiovascular del paciente en los diabéticos mayores de 75 años.
Débil	Se sugiere considerar la administración de fibratos en pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular >10 % en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas.
Fuerte	Se recomienda no usar ezetimiba en población diabética en prevención primaria.
Fuerte	Se recomienda no asociar fibratos a las estatinas en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

13. Valoración inicial y seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico

Preguntas a responder:

- ¿Cuál debe ser la actitud en relación a los lípidos en el seguimiento de un paciente en función de su riesgo coronario?*

Evidencia científica

Periodicidad de los perfiles lípidos

**GPC
base***

Las guías (ATPIII, ICSI, New Zealand), a la hora 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 (69-74).

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 (9;10;60;61;74;314;315).

Estatinas

Los documentos consultados recomiendan realizar una determinación de transaminasas antes de comenzar el tratamiento con estatinas (9;10;60;61;71). Si se observase una alteración de los niveles de estas enzimas, es necesario investigar la causa antes de iniciar el tratamiento (71).

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) (10; 71; 74). Esta determinación no es necesaria en el resto de los pacientes (71).

Si el nivel de CPK supera en cinco veces el límite superior de la normalidad, no se debe iniciar tratamiento con estatinas (314).

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 de utilizarse con cautela en pacientes con disfunción renal (316).

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 (316).

Por último, las guías recomiendan evaluar la presencia de colelitiasis o de síntomas abdominales antes de iniciar el tratamiento con fibratos (10). 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 (316).

Recomendaciones

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.
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.

14. Criterios de derivación

Preguntas a responder:

- ¿Qué pacientes deben derivarse desde atención primaria a especializada?*

Evidencia científica

En la GPC de Osakidetza (14) se señalaba que las GPC seleccionadas no respondían de forma específica a esta pregunta. Tampoco se han encontrado publicaciones que aborden de manera directa o indirecta esta pregunta.

**GPC
base***

Recomendaciones evidencia

√*	<p>Se recomienda recurrir a una unidad de lípidos o, en su defecto, al especialista de 2º nivel de asistencia ante:</p> <ul style="list-style-type: none">• La sospecha de hipercolesterolemia familiar.• Hiperlipidemias genéticas graves con perfiles lipídicos anormalmente elevados (CT > 400 o c-LDL > 260 mg/dl o TG > 1.000 mg/dl).• La necesidad de añadir otro fármaco.• Aparición de efectos adversos que requieran intervención especializada.
----	---

15. Difusión e implementación

15.1. Estrategia de difusión e implementación

El plan para implantar la guía sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular incluye las siguientes intervenciones:

1. Presentación de la guía a las distintas sociedades científicas y a los medios de comunicación.
2. Presentación de la guía a las direcciones y subdirecciones de Atención Primaria y Atención Especializada de los diferentes Servicios de Salud.
3. Distribución dirigida a los colectivos profesionales implicados para facilitar la propagación.
4. Difusión de la guía en formato electrónico en las páginas web GuíaSalud y de Os-teba (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco).
5. Publicación de la guía en revistas científicas.
6. Traducción de la guía al inglés

15.2. Implicaciones para la práctica clínica

Ecuaciones de riesgo

Las ecuaciones de riesgo son instrumentos de fácil aplicabilidad, ya que actualmente se disponen de versiones informáticas que realizan el cálculo de forma automática.

Tratamiento hipolipemiante en personas mayores de 74 años

Se ha demostrado disminución de eventos con escasos efectos secundarios, aunque se trata de evidencia indirecta al considerarse estudios que incluían pacientes mayores de 65 años. No obstante, en estos pacientes existen otro tipo de consideraciones: comorbilidad, expectativas de vida que son también importantes a la hora de realizar la recomendación.

Estrategias de intervención de la promoción de la salud

Entre las estrategias de intervención de promoción de la salud el consejo médico, siguiendo la estrategia de las cinco Aes (Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Asegurar), es factible en nuestro medio y su efectividad ha sido más probada en el contexto de la Atención Primaria de la Salud (APS) que otras estrategias, como la entrevista motiva-

cional o el acercamiento comunitario. Esta estrategia está claramente indicada para el hábito de fumar o el consumo de alcohol, y se recomienda su extensión a la promoción de la actividad física y una dieta saludable, aunque la efectividad a largo plazo en las condiciones habituales de APS deba ser investigada.

Tratamiento hipolipemiante en prevención primaria en pacientes con diabetes

En los pacientes con diabetes se debe valorar individualmente y consensuar con el paciente la necesidad de tratamiento en función del riesgo cardiovascular de la población a la que pertenece y la adherencia al tratamiento no farmacológico de cambios en el estilo de vida.

Alimentos funcionales

La no utilización de alimentos funcionales para la prevención de la enfermedad cardiovascular requiere la información a los profesionales sanitarios y a la población.

15.3. Posibles indicadores de implementación de la guía

Para esta GPC se proponen una serie de indicadores que sería deseable que pudieran medirse a través de los sistemas de información presentes en atención primaria o especializada, con la finalidad de evaluar el posible impacto de la implantación de las recomendaciones de la guía.

El propósito de los autores de esta guía no ha sido diseñar una evaluación exhaustiva y detallada que implique la utilización de todas las medidas propuestas. Con el listado de indicadores que a continuación se describen, se pretende proporcionar una herramienta a profesionales y gestores interesados, que pueda ser útil en el diseño específico de la evaluación del manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular.

Los indicadores que se proponen son los siguientes:

Hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 45 años con cálculo de riesgo coronario registrado
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de hombres mayores o igual a 40 y mujeres mayores o igual a 45 con cálculo de riesgo coronario al menos una vez cada 5 años. b) Número total de hombres mayores de 40 y mujeres mayores de 45.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Cuanto más cercano a 1, mejor será el resultado del indicador.

Desagregación:
Por sexo.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria (Historia clínica).
Periodicidad:
Anual.

Pacientes en prevención primaria con inicio de prescripción de estatina tras cálculo previo de riesgo coronario registrado
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de pacientes en prevención primaria con inicio de prescripción de estatina y cálculo de riesgo coronario registrado en el año previo al inicio del tratamiento. b) Número total de pacientes en prevención primaria con inicio de prescripción de estatina.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Cuanto más cercano a 1, mejor será el resultado del indicador.
Desagregación:
No.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria (Historia clínica).
Periodicidad:
Anual.

Pacientes con prescripción de estatina en prevención primaria y RC >15%
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de pacientes con nueva prescripción de estatina en prevención primaria y algún valor de RC >15 % registrado el año previo al inicio del tratamiento. b) Número de pacientes con prescripción de estatina en prevención primaria y cálculo de RC registrado.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Cuanto más cercano a 1, mejor será el resultado del indicador.
Desagregación:
No.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria (Historia clínica).

Periodicidad:
Anual.

Pacientes con prescripción de estatina en prevención primaria con un RC entre el 10 y 15% y antecedentes familiares
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de pacientes con nueva prescripción de estatina en prevención primaria con un RC entre el 10 y 15 % calculado el año previo al inicio del tratamiento y con antecedentes familiares. b) Número de pacientes con prescripción de estatina en prevención primaria con un RC entre el 10 y 15 % calculado el año previo al inicio del tratamiento.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Cuanto más cercano a 1, mejor será el resultado del indicador.
Desagregación:
No.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria (Historia clínica).
Periodicidad:
Anual.

Pacientes en prevención secundaria sin prescripción de estatina
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular sin prescripción de estatina. b) Número de pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Cuanto más cercano a 0, mejor será el resultado del indicador.
Desagregación:
No.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria (Historia clínica).
Periodicidad:
Anual.

Pacientes en prevención secundaria con prescripción de tratamiento combinado (estatinas y ezetimiba o fibratos)
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de pacientes en prevención secundaria con prescripción de tratamiento combinado (estatinas y ezetimiba o fibratos). b) Número de pacientes en prevención secundaria con prescripción de tratamiento hipolipemiante.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Cuanto más cercano a 0, mejor será el resultado del indicador.
Desagregación
No.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria (Historia clínica).
Periodicidad:
Anual.

Pacientes diabéticos en prevención primaria con prescripción de estatina y riesgo coronario superior al 10%
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de pacientes diabéticos en prevención primaria con nueva prescripción de estatina y riesgo coronario superior al 10 %. b) Número de pacientes diabéticos en prevención primaria con prescripción de estatina.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Cuanto más cercano a 1, mejor será el resultado del indicador.
Desagregación:
No.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria (Historia clínica).
Periodicidad:
Anual.

16. Líneas de investigación futura

El equipo elaborador de esta guía ha ido recogiendo las necesidades de investigación que se iban identificando a medida que se iba dando respuesta a las preguntas abordadas en la misma, y que pueden ser de interés tanto para profesionales sanitarios como para pacientes y proveedores de salud.

Marcadores

- Se necesitan estudios que incluyan otros marcadores (como la PCR, el ITB o el calcio en arteria coronaria) en la calculadora REGICOR. En una publicación reciente se ha evaluado la mejora en la capacidad predictiva al incluir el ITB en la función REGICOR (317).

Cifras objetivo en prevención primaria, secundaria y en el paciente con diabetes

- Son necesarios estudios que evalúen la eficacia en la prevención primaria de eventos cardiovasculares de cualquier intervención terapéutica para alcanzar determinadas cifras objetivo de c-LDL.
- También son necesarios estudios que evalúen la eficacia en prevenir eventos cardiovasculares en prevención secundaria del tratamiento con estatinas enfocada a alcanzar determinadas cifras objetivo frente al tratamiento con dosis fijas de estatinas.
- Por otro lado, se necesitan estudios que evalúen la eficacia en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mediante el tratamiento con estatinas enfocado en alcanzar determinadas cifras objetivo frente al tratamiento a dosis fijas de estatinas.

Tratamiento hipolipemiente en personas mayores de 74 años

Prevención primaria

- Se necesitan ECA que demuestren la eficacia del tratamiento con estatinas en prevención primaria en personas mayores de 74 años. Asimismo, se necesitan estudios que analicen la opinión de iniciar tratamientos preventivos en pacientes pluripatológicos y polimedicados.

Prevención secundaria

- Es necesaria la realización de ECA en pacientes mayores de 74 años.

Suspensión del tratamiento

- Dada la ausencia de evidencia sobre la opción de suspender el tratamiento con estatinas en personas mayores de 74 años, es necesario plantear estudios que valoren esta opción.

Cambios en el estilo de vida

- Se necesitan estudios observacionales que valoren la asociación entre el consumo de alcohol y la HTA.
- Se necesitan estudios adicionales de buena calidad, mayor duración (12 meses o más), así como de tamaño muestral adecuado para detectar diferencias significativas entre los distintos tipos de intervenciones enfocados en modificar el estilo de vida de pacientes con dislipemia.

Tratamiento hipolipemiante en prevención primaria

- Los metaanálisis publicados no evalúan otras posibles intervenciones, ni comparan los efectos del tratamiento hipolipemiante con medidas no farmacológicas, que son las que deberían ser priorizadas en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con una estatina.
- Se necesitan estudios de coste/efectividad sobre la utilización de estatinas en prevención primaria en función del riesgo cardiovascular en nuestra población.

Tratamiento con estatinas en la enfermedad arterial periférica

- Son necesarios más estudios para demostrar la eficacia de las estatinas en la reducción de la morbimortalidad en pacientes con EAP.

Tratamiento hipolipemiante tras la estatina en prevención secundaria

- Se deberían realizar ensayos con distintos tratamientos en pacientes en prevención secundaria con intolerancia a estatinas, en los que se comparasen distintas alternativas y evaluaran resultados de morbimortalidad.

Tratamiento hipolipemiante en prevención primaria en pacientes con diabetes

- Se necesitan estudios que validen las tablas de RCV en población mediterránea diabética, con cohortes más numerosas y tiempo adecuado de seguimiento, así como estudios observacionales de adherencia al tratamiento y estudios farmacoeconómicos.

Abordaje de la hipertrigliceridemia

- Se necesitan nuevas investigaciones que ayuden a establecer la naturaleza de la asociación entre los TG y la enfermedad coronaria.
- Son necesarios ensayos clínicos comparativos entre los distintos fármacos que evalúen las diferentes estrategias propuestas en el tratamiento de la HTG con objetivos de morbimortalidad (enfermedad cardiovascular, pancreatitis).

Tratamiento de la hiperlipidemia mixta

- Se necesitan estudios con resultados de morbimortalidad en pacientes con hiperlipidemia mixta.

Tratamiento combinado en pacientes de alto riesgo o prevención secundaria

- Son necesarios estudios dirigidos a evaluar la eficacia de los tratamientos combinados en pacientes de alto riesgo o en prevención secundaria.

Alimentos funcionales

- Se requieren estudios de morbimortalidad sobre la eficacia del empleo de fitosteroles y soja para la prevención de enfermedad cardiovascular.

Anexos

Anexo 1. Dieta mediterránea

1. Coma verdura, mejor si es de temporada en cada comida principal (comida y cena).
2. Coma una pieza de fruta, mejor si es de temporada en el desayuno, comida y la cena.
3. Coma legumbres dos veces por semana.
4. 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...). Es conveniente congelarlo, previo a su elaboración, durante 48 horas para eliminar el anisakis.
5. 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.
6. Utilice aceite de oliva virgen, incluso para las frituras, y a ser posible crudo.
7. Tome diariamente cereales en forma de pan integral, arroz, pastas...
8. Si usted bebe alcohol hágalo de forma moderada (dos copas de vino al día si es hombre o una si es mujer).
9. Tome un puñado de frutos secos al día.
10. Tome unos dos vasos de leche, mejor desnatada o sus equivalentes en forma de yogur o quesos frescos.
11. Intente caminar tres días a la semana durante unos 30 minutos a paso ligero. Mejor si lo hace a diario.

Anexo 2. 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 cinco 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.

Anexo 3. 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:

1. **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, jamón o pollo.
2. **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.
3. **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 u oliva o gambas cocidas o surimi, bien sea en forma de tronquitos de mar o gulas.
4. **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.
5. **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.
6. **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.

Anexo 4. 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 servirnos 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.

Anexo 5. Fármacos hipolipemiantes: precauciones, contraindicaciones, insuficiencia renal, interacciones y reacciones adversas

FARMACOS HIPOLIPEMIANTES: Precauciones, contraindicaciones, insuficiencia renal, interacciones y reacciones adversas

Precauciones	Contraindicaciones	Insuficiencia Renal (IR)/Interacciones	Reacciones adversas
<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 rabdomiolisis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad. • Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. • Embarazo. • Lactancia. 	<p>Insuficiencia Renal</p> <p>En general, ninguna estatina requiere ajuste de dosis en IR leve-moderada.</p> <p>En IR grave es razonable considerar cuidadosamente su dosificación y valorar el posible aumento de efectos adversos (rabdomiolisis).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina: no requiere ajuste de dosis en ningún estadio de la IR. • Simvastatina, lovastatina y fluvastatina: si FG < 30 ml/min, considerar cuidadosamente la administración de dosis superiores a 10 mg/día, 20 mg/día y 40 mg/día respectivamente. • Pravastatina: en IR moderada-grave se recomiendan dosis iniciales de 10 mg/día. • Rosuvastatina: contraindicada en IR grave a cualquier dosis. En IR moderada (FG < 60 ml/min) se recomienda una dosis de inicio de 5 mg y está contraindicada la dosis de 40 mg. • Pitavastatina: utilizar con precaución ya que los datos disponibles en IR de cualquier grado son muy limitados. La dosis de 4 mg no está recomendada en los pacientes con IR grave. <p>Interacciones (Ver sección Interacciones estatinas).</p>	<p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, diarrea, estreñimiento. • Musculoesqueléticas: artralgia, mialgia. • Neurológicas: cefalea. • Respiratorias: infecciones tracto respiratorio superior. <p>Graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Musculoesqueléticas: desordenes musculares, rabdomiolisis, ruptura de tendón. • Hepáticas: incremento de enzimas hepáticas, fallo hepático. • Dermatológicas: dermatomiositis.

.../...

.../...

Precauciones	Contraindicaciones	Insuficiencia Renal (IR)/Interacciones	Reacciones adversas
<p>Fibratos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol. 	<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 y lactancia. • Niños. 	<p>Insuficiencia Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • En IR se recomiendan dosis de inicio bajas y valorar la función renal antes de aumentar la dosis. • No deben utilizarse en IR grave. <p>Interacciones</p> <p>Estatinas (todas):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemfibrozilo: evitar por alto riesgo de miopatía grave. • Bezafibrato y fenofibrato: la administración con estatinas requiere monitorización por riesgo toxicidad muscular. <p>Anticoagulantes orales (ACO): debe tenerse precaución ya que los fibratos pueden potenciar los efectos de los ACO.</p> <p>Hipoglucemiantes orales e insulina: Gemfibrozilo y bezafibrato: se han comunicado reacciones de hipoglucemia con el uso concomitante de fármacos hipoglucemiantes orales e insulina. El uso de gemfibrozilo con repaglinida está contraindicado.</p> <p>Antidepresivos IMAO: bezafibrato está contraindicado por riesgo aumento toxicidad hepática.</p>	<p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: dispepsia, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento. • Neurológicas: cefalea, fatiga, mareos, insomnio. • Dermatológicas: erupción, prurito. <p>Graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepáticas: colelitiasis, colestasis, hepatitis, aumento transaminasas. • Musculoesqueléticas: rabdomiolisis.

Bibliografía:

1. Fichas técnicas de Medicamentos. CIMA: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
2. Micromedex ONLINE. Disponible en: <http://thomsonhc.com/home/dispatch> (Acceso a través de la Biblioteca Virtual de Osakidetza).
3. Anónimo. Dosificación de medicamentos en la enfermedad renal crónica. INFAC. 2014;VOL 21(1 y 2):1-11. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_1_2_Enfermedad_renal_cronica2.pdf.

Anexo 6. Interacciones de las estatinas

INTERACCIONES ESTATINAS (adaptado de ref 1)

Farmaco	Mecanismo	Estatina afectada	Recomendaciones
Fibratos	Inhibición OATP1B1	Todas	Evitar gemfibrozilo.
			Bezafibrato y fenofibrato: la administración conjunta de estatinas y fibratos requiere monitorización por riesgo toxicidad muscular.
*Macrólidos, Antifúngicos Antivirales inhibidores de la proteasa del VIH Danazol	Inhibición potente CYP3A4	Simvastatina Lovastatina	Contraindicadas mientras dure el tratamiento con el fármaco inhibidor.
		Atorvastatina	Evitar la administración conjunta. Si no es posible, considerar el uso de las dosis iniciales y dosis máx. más bajas.
Amiodarona Antagonistas del calcio	Inhibición moderada CYP3A4	Simvastatina	Con amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem: simvastatina dosis máx. 20 mg.
		Lovastatina	Con amiodarona, verapamilo o diltiazem: lovastatina dosis máx. 40 mg.
		Atorvastatina	Precaución. Debe considerarse la dosis máx. de atorvastatina más baja.
Cilostazol	Inhibición CYP3A4	Simvastatina Lovastatina Atorvastatina	Precaución.
Zumo de pomelo	Inhibición CYP3A4	Simvastatina Lovastatina Atorvastatina	Debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con estas estatinas.
Dronedarona	Inhibición OATP1B1 Inhibición CYP3A4	Todas	Precaución. Deben considerarse las dosis de inicio y de mantenimiento de estatinas más bajas.
Ciclosporina	Inhibición OATP1B1 Inhibición CYP3A4	Todas	Simvastatina y atorvastatina: dosis máx. 10 mg. Lovastatina: dosis máx. 20 mg. Pravastatina y fluvastatina: precaución. Rosuvastatina y pitavastatina: contraindicadas.
Eritromicina	Desconocido	Pitavastatina	Suspender temporalmente el tratamiento con pitavastatina durante el tratamiento antibiótico.
		Fluvastatina Pravastatina Rosuvastatina	Precaución.
Fluconazol	Inhibición CYP2C9	Fluvastatina	Precaución.

.../...

.../...

Farmaco	Mecanismo	Estatina afectada	Recomendaciones
Colchicina		Todas	Precaución. El uso concomitante puede potenciar la aparición de miopatías (especial precaución en insuficiencia renal).
Rifampicina, carbamacepina, barbitúricos	Inducción CYP3A4	Simvastatina Lovastatina Atorvastatina	Podría ser necesario ajustar la dosis de estatina por posible reducción de su eficacia.
ACO dicumarínicos		Todas	Se debe monitorizar el INR a los pacientes que reciben ACO cuando se inicia, modifican dosis o se interrumpe el tratamiento con una estatina.
Resinas	Reducción absorción	Todas	Separar la administración de hipolipemiantes.

* **Macrólidos:** eritromicina, claritromicina, telitromicina; **Antifúngicos:** fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol; **Antivirales inhibidores de la proteasa del VIH:** atazanavir, boceprevir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir.

En general, la administración conjunta de estatinas con fármacos inhibidores de los transportadores de membrana OATP1B1 o de inhibidores de Citocromo P-450 (CYP3A4) conlleva a un aumento en el riesgo de efectos adversos (debilidad muscular, dolor, miopatía, miositis).

Citocromo P-450 (CYP3A4)

La actividad farmacológica de simvastatina y lovastatina se ve afectada por fármacos que inhiben o inducen su metabolismo a través del citocromo P-450, mayoritariamente el CYP3A4. Los niveles de atorvastatina también se ven afectados por estos fármacos, aunque en menor medida que con simvastatina.

Pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina parece que no se ven afectadas por fármacos inductores o inhibidores del citocromo P-450.

Transportador de membrana OATP1B1

La actividad farmacológica de todas las estatinas se ve afectada por fármacos inductores o inhibidores del transportador de membrana OATP1B1, que favorece la entrada de la estatina al hepatocito, en donde puede ser metabolizada por las enzimas hepáticas o ser transportada vía biliar para ser eliminada por el tracto gastrointestinal. La interferencia con la actividad del transportador OATP1B1 resulta en la acumulación plasmática de la estatina.

CYP2C9

Fluvastatina se ve afectada por fármacos que inhiben o inducen la actividad del CYP2C9.

Bibliografía:

1. Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular. Servicio Madrileño de Salud. Criterios N° 5. Septiembre 2014.
2. Fichas técnicas de Medicamentos. CIMA: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
3. Horn JR, Hansten PD. Statins and OATP Interactions. *RX Focus Drug Interactions*. June 2014
4. Horn JR, Hansten PD. Statins and Macrolide Antibiotics: Defining the Risk. *RX Focus Drug Interactions*. August 2013.
5. Anónimo. Seguridad de medicamentos: señales y alertas generadas en 2011-2012. *INFAC*. 2013;VOL 21(1):1-9.

Anexo 7. Costes de las estatinas

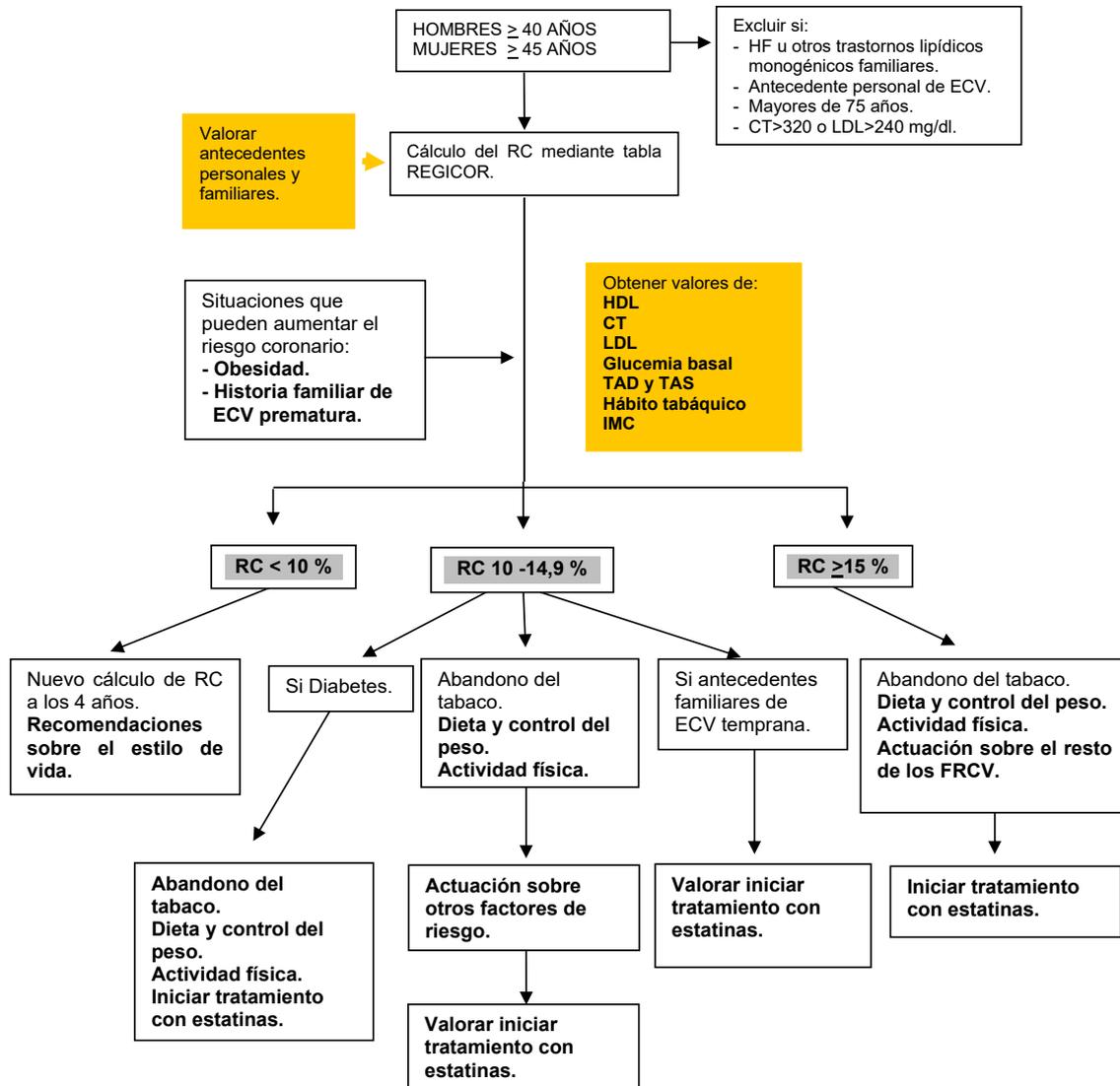
Principio activo	Dosificación (MG)	COSTE 28 días (€)	Estudios
Atorvastatina*	10	4,61	ASCOT-LLA, CARDS, ALLIANCE, ASPEN
Atorvastatina*	20	9,21	4D
Atorvastatina	40	18,42	IDEAL
Atorvastatina	80	36,84	ALLIANCE, PROVE-IT, IDEAL
Fluvastatina	20	5	
Fluvastatina	40	9,99	ALERT
Fluvastatina	80	19,98	LIPS
Lovastatina	20	2,5	AFCAPS/TexCAPS, GISSI-P
Lovastatina	40	3,92	Post-CABG, AFCAPS/TexCAPS
Lovastatina	80		Post-CABG
Pitavastatina	1	20,79	
Pitavastatina	2	28,54	
Pitavastatina	4	42,8	
Pravastatina	10	4,07	MEGA
Pravastatina	20	8,15	MEGA
Pravastatina*	40	16,3	WOSCOPS, CARE, LIPID, PROSPER, ALLHAT-LLT, PROVE-IT
Rosuvastatina	5	18,9	
Rosuvastatina	10	25,95	GISSI-HF, AURORA
Rosuvastatina	20	38,92	JUPITER
Simvastatina	10	0,95	
Simvastatina	20	1,58	4S, IDEAL, SEARCH
Simvastatina*	40	2,17	4S, HPS, AtoZ, IDEAL
Simvastatina	80		AtoZ, SEARCH

* Se resaltan en negrita las estatinas seleccionadas por el equipo redactor de la guía.

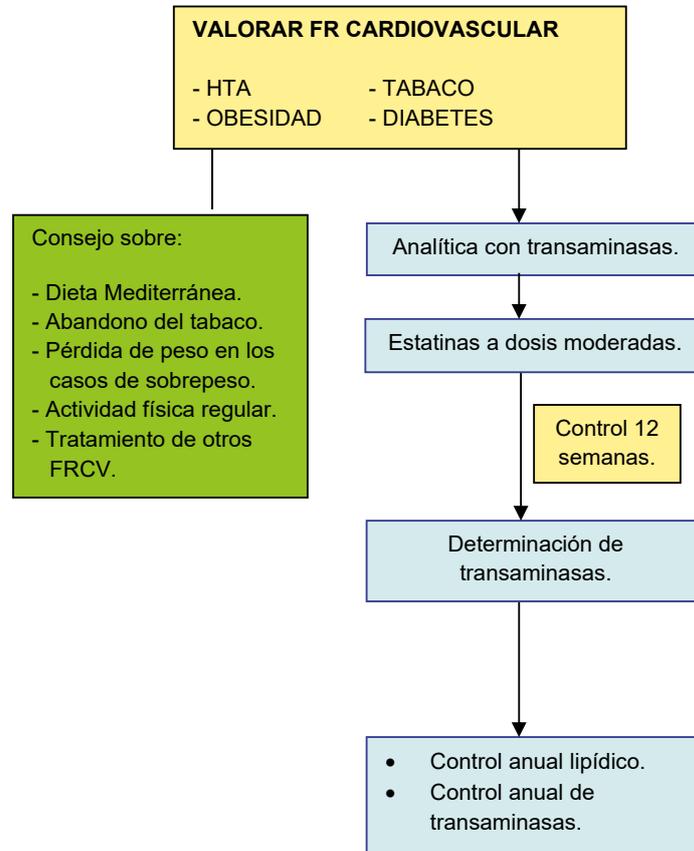
Fuente:

Precios: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Año 2015. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ListadoAguHomoPMOctubre15.pdf>

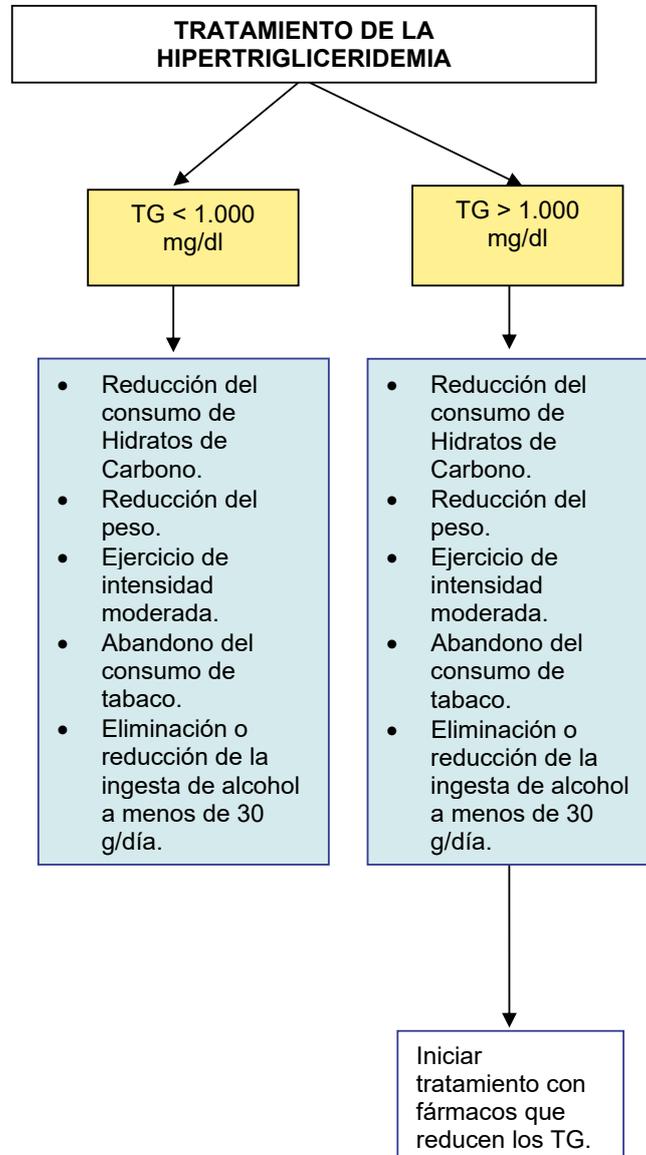
Anexo 8. Algoritmo de actuación en prevención primaria



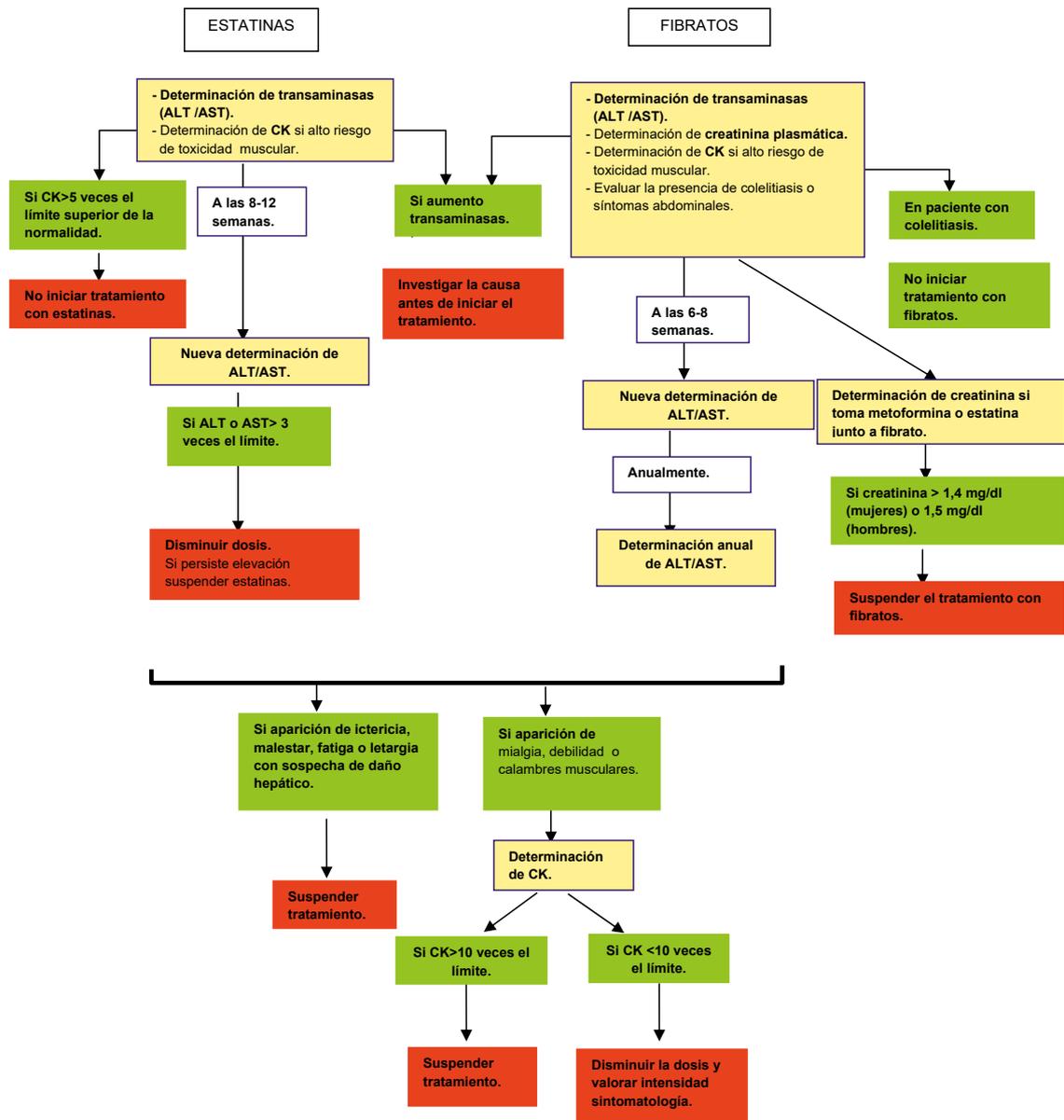
Anexo 9. Algoritmo de actuación en prevención secundaria



Anexo 10. Algoritmo de actuación en hipertrigliceridemia



Anexo 11. Valoración y seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico



Anexo 12. Criterios MEDPED para el diagnóstico clínico de la hipercolesterolemia familiar

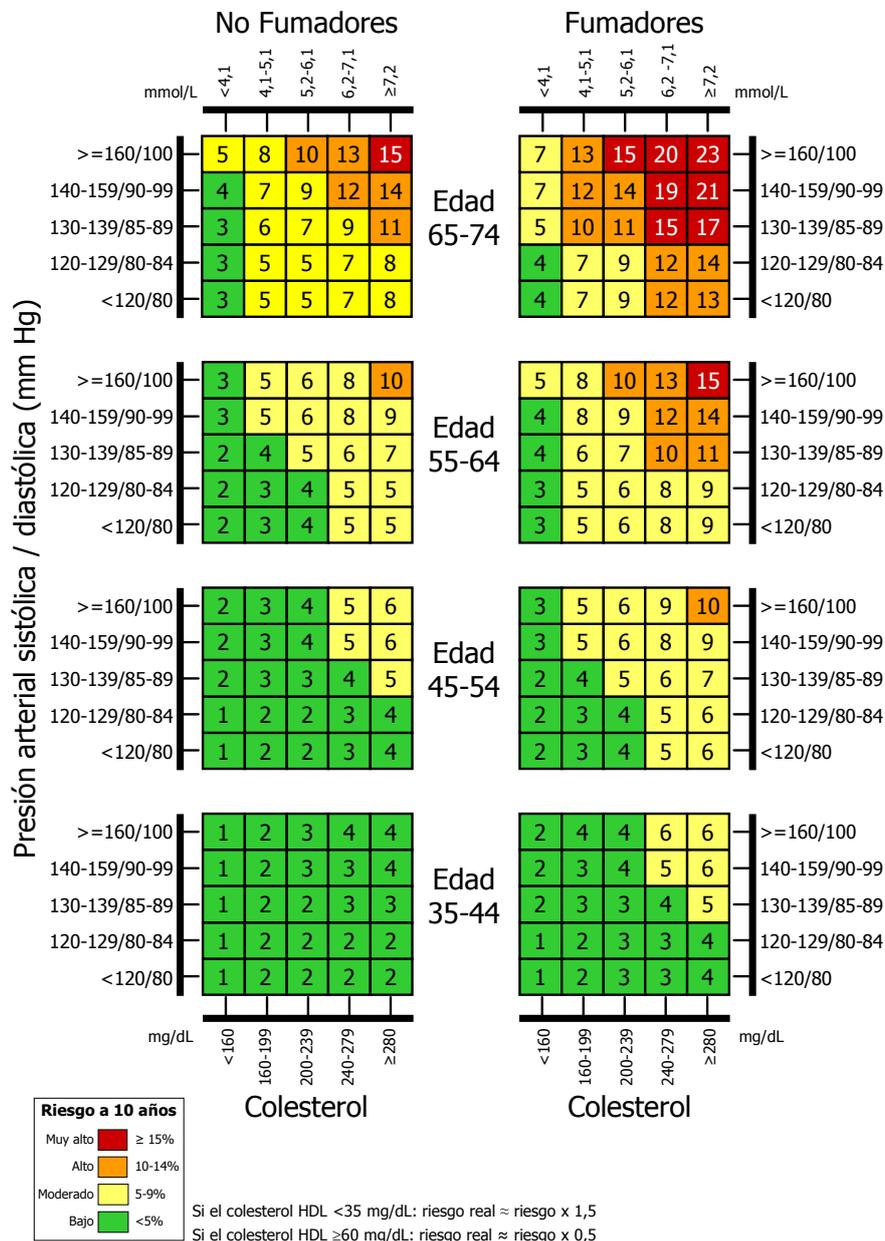
Criterios Dutch Lipid Clinic Network para el diagnóstico clínico de la hipercolesterolemia familiar*

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	
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	
I. Xantomas tendinosos	6
II. Arco Corneal antes de los 45 años	4
Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl	
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	

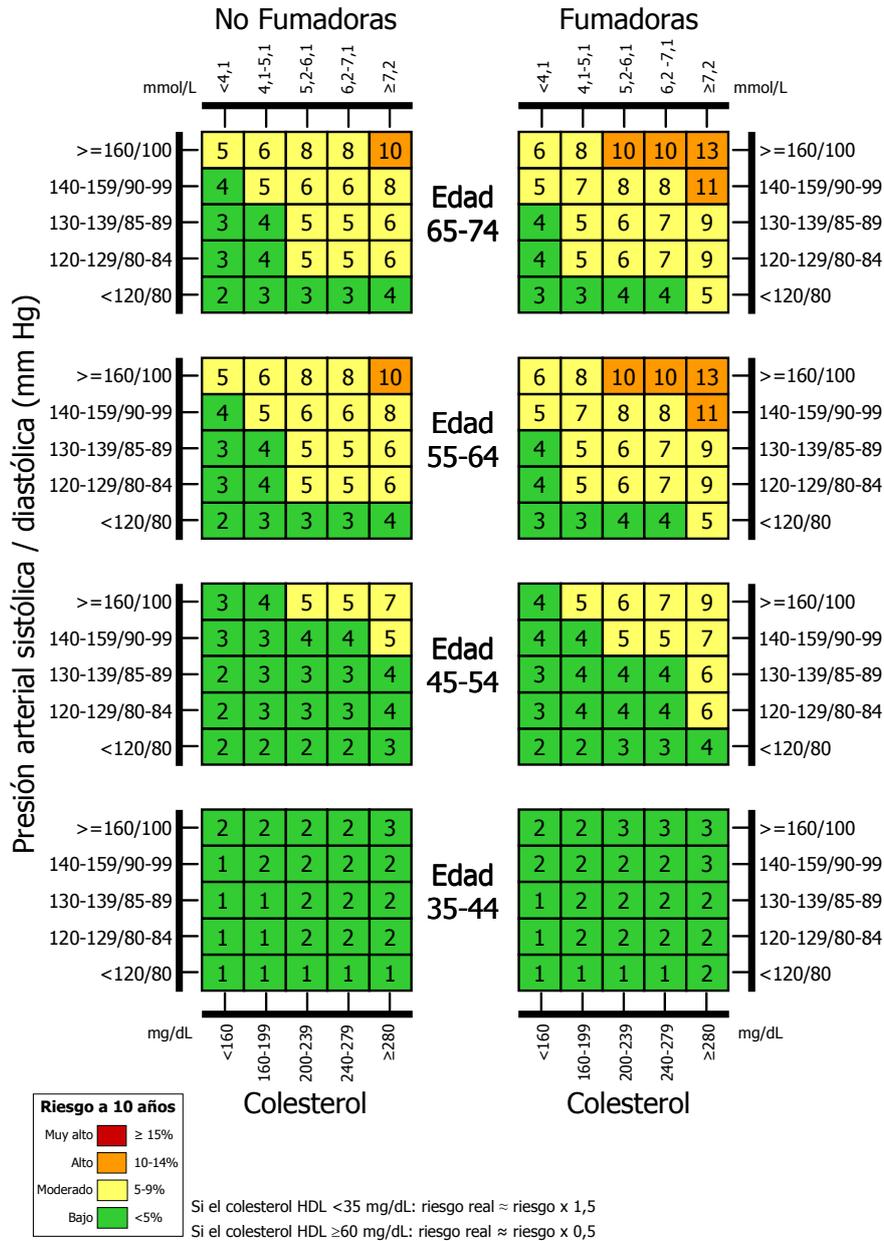
* Modificado por la Red Temática en investigación ISCII de Hiperlipidemias Genéticas en España de *Dutch lipid clinic network diagnosis of FH*.

Anexo 13. Cálculo de riesgo coronario a 10 años-REGICOR

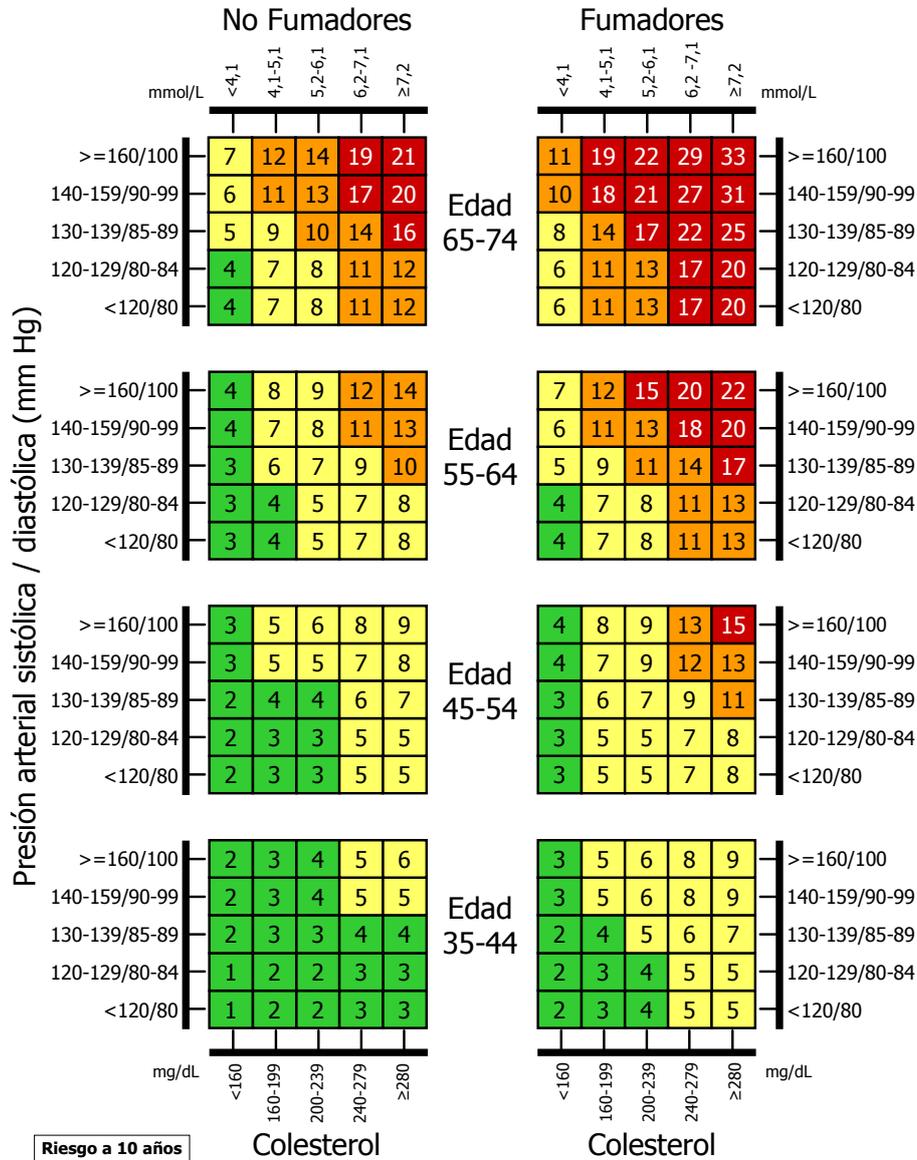
Hombres sin diabetes



Mujeres sin diabetes



Hombres con diabetes

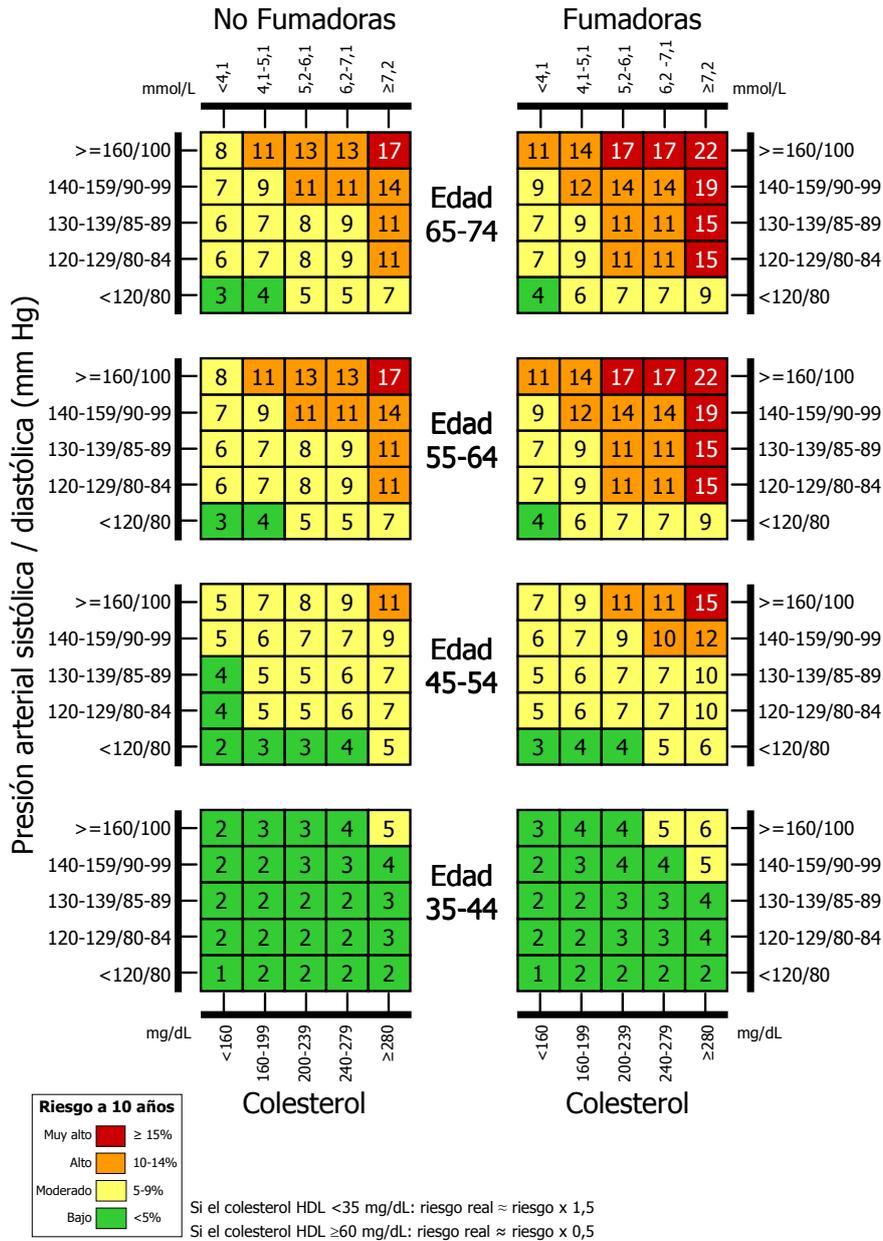


Riesgo a 10 años	
Muy alto	≥ 15%
Alto	10-14%
Moderado	5-9%
Bajo	<5%

Si el colesterol HDL <35 mg/dL: riesgo real ≈ riesgo x 1,5
 Si el colesterol HDL ≥60 mg/dL: riesgo real ≈ riesgo x 0,5

ESDCCV0175

Mujeres con diabetes



Anexo 14. Declaración de conflicto de intereses (Autores/as y revisores/as)

Marta Alcaraz Borrajo declara haber recibido financiación por parte de Janssen-Cilag para su asistencia al XX Congreso SEFAP, celebrado en Santiago de Compostela en octubre de 2015, haber recibido financiación por parte de Esteve para su asistencia a la Jornada de integración de Unidades de Gestión Clínica, celebrado en Granada en noviembre de 2015 y haber recibido honorarios como ponente de la actividad Evaluación de eficacia y seguridad de Medicamentos Huérfanos, V aula de fármacos huérfanos por parte de diferentes laboratorios, siendo dichos honorarios donados a 2 ONGs. Por último declara que desde octubre de 2015 es la secretaria de la SEFAP y que actualmente no tiene conflicto de intereses no personales relacionados con el trabajo de la Sociedad.

Juan F. Ascaso Gimilio declara haber recibido financiación por parte de Amgen para su asistencia al Congreso SEA en 2015, haber recibido honorarios como ponente por parte de Astra-Zeneca, MSD, Lilly, Novartis, Recordati, Esteve, Ferrer, Novonordisk, Danone, Praxis, Amgen, Sanofi por Varias conferencias en Congresos y simposia durante el año 2015, así como haber recibido honorarios como consultor para una compañía farmacéutica/ otras tecnologías para realizar cursos de formación Astra-Zeneca, Amgen, Sanofi durante el año 2015.

Roberto Elosua Llanos ha recibido honorarios como ponente para un curso sobre estimación de riesgo cardiovascular financiado por Astra-Zeneca en mayo de 2012, y haber recibido ayuda económica para un proyecto de investigación por Gendiag en 2011.

Manuel Suarez Tembra, Félix Miguel García, Carlos Fernández Oropesa y Fernando Uribe Oyarbide declaran no tener conflicto de intereses.

Anexo 15. Abreviaturas

ACV: Accidente cerebrovascular

ACVA: Accidente cerebrovascular agudo

AGREE II: *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*

AIT: Accidente isquémico transitorio

APS: Atención Primaria de la Salud

ARAI: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

AUC: Área bajo la curva ROC

AFTL: Alto nivel de actividad física en su tiempo libre

BIP: *Bezafibrate Infarction Prevention*

c-HDL: Lipoproteína de alta densidad

c-LDL: Lipoproteína de baja densidad

CAC: Calcificación arterial coronaria

CETP: Torcetrapib

CK: Creatina quinasa

CT: Colesterol total

CTT: *Cholesterol Treatment Trialist*

CV: Cardiovascular

CPK: Creatina fosfoquinasa

DE: Desviación estándar

DHA: Ácido docosahexaenoico

DLC: *Dutch Lipid Clinic*

DM: Diabetes mellitus

EAP: Enfermedad arterial periférica

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECG: Electrocardiograma

ECV: enfermedad cardiovascular

EE: Error estándar

EPA: Ácido eicosapentanoico

EtR: *from Evidence to Recommendation*

FR: Factores de riesgo

GIN: *Guideline International Network*

GPC: Guía de práctica clínica

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HC: Hipercolesterolemia

HFh: hipercolesterolemia familiar heterocigota

HF: Hipercolesterolemia familiar

HIC: Hemorragia intracraneal

HLFC: Hiperlipidemia familiar combinada

HTG: Hipertrigliceridemia

HTFC: Hipertrigliceridemia familiar combinada

HPS: *Heart Protection Study*

HTA: Hipertensión arterial

HR: Hazard Ratio

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC95 %: Intervalo de confianza al 95 %

ICC: Insuficiencia cardíaca crónica

IDEAL: *Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IMC: Índice de Masa Corporal

ITB: Índice Tobillo Brazo

LSN: Límite superior al normal

NCEP: *National Cholesterol Education Program*

NGC: *National Guidelines Clearinghouse*

NICE: *National Institute for Clinical Excellence*

NIHSS: *National institute of Health Stroke Scale*

NNH: Número necesario de pacientes que deben tomar un medicamento durante un tiempo para que cause efectos adversos en uno de ellos.

NNT: número de pacientes necesario tratar para prevenir un evento

NRI: Índice de mejoría de la reclasificación

PA: Presión arterial

PCR: Proteína C Reactiva

PICO: Paciente/Intervención/Comparación/*Outomes* o Resultados

REGICOR: Registre Gironí del Cor

RC: Riesgo Coronario

RCV: Riesgo cardiovascular

ROC: *Receiver Operating Characteristics*

RR: Riesgo Relativo

RS: Revisión Sistemática

SBR: *Simon Broume Register*

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCORE: *Systematic COronary Risk Evaluation*

SNS: Sistema Nacional de Salud

TA: Tensión Arterial

TG: Triglicéridos

TNT: *Treating to New Targets*

UI: Unidad de actividad enzimática

USPSTF: *U.S. Preventive Services Task Force*

VA-HIT: *Veterans Affaire High Density Lipoprotein Intervention Trial*

Bibliografía

- (1) Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2012. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2014.
- (2) 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.
- (3) García J, Elosua R, Tormo Diaz MJ, Audicana UC, Zurriaga O, Segura A, et al. Mortalidad poblacional por infarto agudo de miocardio. Estudio IBERICA. *Med Clin (Barc).* 2003 Nov 8;121(16):606-12.
- (4) Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el período 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos U/HLP/V1/1701201.
- (5) Evans A, Tolonen H, Hense HW, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol.* 2001 Oct;30 Suppl 1:S35-S40.
- (6) Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J.* 2008 May;29(10):1316-26.
- (7) Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(12):1250-6.
- (8) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Lipid management in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 2011.
- (9) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline. Edinburgh 2007. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>.
- (10) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
- (11) European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011 Jul;32(14):1769-818.
- (12) Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009 Oct;25(10):567-79.

- (13) Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/0I.
- (14) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz. 2008.
- (15) Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-E842.
- (16) NICE. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease CG67. 2008.
- (17) Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):719-25.
- (18) Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726-35.
- (19) Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401-6.
- (20) Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb;66(2):140-50.
- (21) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383-94.
- (22) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb;66(2):151-7.
- (23) Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ. GRADE guidelines-an introduction to the 10th-13th articles in the series. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb;66(2):121-3.
- (24) Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb;66(2):173-83.
- (25) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb;66(2):158-72.
- (26) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1283-93.
- (27) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1294-302.
- (28) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1277-82.

- (29) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1303-10.
- (30) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1311-6.
- (31) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):407-15.
- (32) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):395-400.
- (33) Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):380-2.
- (34) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008 May 24;336(7654):1170-3.
- (35) Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brozek J, et al. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci*. 2013;8:6.
- (36) Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003 Aug;57(8):634-8.
- (37) Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfis I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:521-6.
- (38) Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer D, et al., on behalf of the SCORE Project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- (39) Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2009;26:142-8.
- (40) Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33:2004-9.
- (41) Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;(60):476-85.
- (42) Brotons C, Moral I, Soriano N, Cuixart L, Osorio D, Bottaro D, et al. Impacto de la utilización de las diferentes tablas SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):94-100.
- (43) Royo-Bordonada MA, Lobos JM, Villar F, Sans S, Pérez A, Pedro J, et al., en nombre **del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC)**. Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las guías europeas de prevención cardiovascular 2012. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87:103-20.

- (44) Miguel-García F, Merino-Senovilla A, Montero-Alonso MJ, García-Ortiz A, Sanz-Cantaleja R, Maderuelo-Fernández JA. La prevención según el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular: una valoración crítica. *Rev Esp Salud Publica*. 2010 Mar;84(2):185-201.
- (45) Álvarez A, Díaz L, López V, Prieto MA, Suárez S. Comparación de los modelos SCORE y Framingham en el cálculo de alto riesgo cardiovascular para una muestra de varones de 45 y 65 años de Asturias. *Rev Esp Salud Publica*. 2005;79:465-73.
- (46) Baena JM, del Val JL, Salas LH, Sánchez R, Altes E, Deixens B, et al. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Publica*. 2005;79:453-64.
- (47) Mostaza JM, Vicente F, Taboada M, Laguna F, Echaniz A, García-Iglesias F. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:487-90.
- (48) Brotons C, Moral I, Fernández D, Cuixart L, Muñoz A, Soteras A, et al. Consecuencias clínicas de la utilización de las nuevas tablas de riesgo cardiovascular SCORE OP para pacientes mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(9):381-6.
- (49) Cabrera A, Alemán JJ, Rodríguez MC, Del Castillo JC, Dominguez S, Almeida D, et al. En la población Canaria, la función de Framingham estima mejor el riesgo de mortalidad cardiovascular que la función SCORE. *Gac Sanit*. 2009;33(3):216-21.
- (50) Maiques A, Antón F, Franch M, Albert X, Aleixandre E, Collado A. Riesgo cardiovascular comparado con el de Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las Sociedades Europeas. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(18):681-5.
- (51) Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):385-94.
- (52) Buitrago F, Cañón L, Díaz N, Cruces E, Bravo B, Pérez I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(10):368-73.
- (53) Ramos R, Solanas P, Subirana I, Vila J. Cartas al editor. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(12):477-9.
- (54) Baena JM, Álvarez B, Piñol P, Martín R, Nicolau M, Altés A. Asociación entre la agrupación (clustering) de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Salud Publica*. 2002;76(7):15.
- (55) Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, Crices-Muro E, Escobar-Fernández M, Serrano-Arias JM. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:139-47.
- (56) Baena JM, Grau M, Sánchez R, Altes E, Salas LH, Hernández MR. La función calibrada REGICOR mejora la clasificación de los pacientes de alto riesgo tratados con estatinas respecto a Framingham y SCORE en la población española. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1134-40.
- (57) 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.

- (58) Marrugat J, Subirana I, Comín 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;61(1):40-7.
- (59) 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.
- (60) New Zealand Guidelines group (NZGG). The Assessment and Management of Cardiovascular Risk. New Zealand Guidelines group 2003 January. Disponible en: www.nzgg.org.nz.
- (61) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Lipid management in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 2007.
- (62) U.S. Preventive Service Task Force. Clinical Preventive Task Force.[accedido noviembre 2007]. Disponible en: www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm.
- (63) Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA*. 2004 May 12;291(18):2243-52.
- (64) 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.
- (65) 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.
- (66) 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.
- (67) 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.
- (68) 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.
- (69) Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97:52C-60C.
- (70) Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):77C-81C.
- (71) 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.
- (72) 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. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2337-41.
- (73) 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.

- (74) Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 17;97(8A):69C-76C.
- (75) 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.
- (76) Kashani M, Eliasson A, Vernalis M, Costa L, Terhaar M. Improving assessment of cardiovascular disease risk by using family history: an integrative literature review. *J Cardiovasc Nurs.* 2013 Nov;28(6):E18-E27.
- (77) Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart.* 2010 Dec;96(24):1985-9.
- (78) Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk. *JAMA.* 2012;308(8):788-95.
- (79) Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007;297(6):611-9.
- (80) Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ.* 2008;336(7659):1475-82.
- (81) Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, estimation Sgor. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart.* 2007;93(2):172-6.
- (82) Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40.
- (83) Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(7):496-507.
- (84) Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008 May 15;358(20):2107-16.
- (85) Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr., O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008 Nov;1(2):92-7.
- (86) Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation.* 2008 Nov 25;118(22):2243-51, 4p.
- (87) Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA.* 2009 Jul 1;302(1):49-57.
- (88) Wannamethee SG, Welsh P, Lowe GD, Gudnason V, Di AE, Lennon L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic Peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than

- C-reactive protein in older men with and without pre-existing cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 28;58(1):56-64.
- (89) Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Circulation.* 2011 May 17;123(19):2101-10.
 - (90) Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:438-44.
 - (91) Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 6;151(7):483-95.
 - (92) Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol.* 2009;38(1):217-31.
 - (93) Kaptoge S, Di AE, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012 Oct 4;367(14):1310-20.
 - (94) Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197-208.
 - (95) Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the u.s. Preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2013;159(5):333-41.
 - (96) Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):160-7.
 - (97) Marti R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, Rigo F, Gomez-Marcos MA, Sempere I, et al. Improving interMediAte risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:61.
 - (98) Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart.* 2012 Feb;98(3):177-84.
 - (99) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
 - (100) Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
 - (101) Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816.
 - (102) Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009 May;8:453-63.

- (103) Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013.
- (104) Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004 Mar;173(1):55-68.
- (105) 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.
- (106) 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.
- (107) 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.
- (108) 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.
- (109) Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, Muñoz MT, Muñiz O, Galve E, Irigoyen L, Fuentes-Jiménez F, Dalmau J, Pérez-Jiménez F, otros colaboradores. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47(1):56-65.
- (110) Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008 Nov 1;102(9):1187-93, 1193.
- (111) Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):659-69.
- (112) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189-96.
- (113) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
- (114) Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD009825.
- (115) Zheng H, Orsini N, Amin J, Wolk A, Nguyen VT, Ehrlich F. Quantifying the dose-response of walking in reducing coronary heart disease risk: meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2009;24:181-92.
- (116) Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:247-57.
- (117) Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:789-95.

- (118) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Actividad Física para la Salud y Reducción del Sedentarismo. Recomendaciones para la población. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. Madrid, 2015.
- (119) Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
- (120) Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2012;107(7):1246-60.
- (121) Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010;171:633-44.
- (122) Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010;10:258.
- (123) Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1339-47.
- (124) Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:833-50.
- (125) Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-96.
- (126) Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
- (127) Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377:1085-95.
- (128) Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.
- (129) Simonsen MK, Hundrup YA, Obel EB, Grønbaek M, Heitmann BL. Intentional weight loss and mortality among initially healthy men and women. *Nutr Rev*. 2008;66(7):375-86.
- (130) Pérez Morales ME, Jiménez Cruz A, Bacardí Gascón M. Efecto de la pérdida de peso sobre la mortalidad: revisión sistemática de 2000 a 2009. *Nutr Hosp*. 2010;25(5):718-24.
- (131) Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev*. 2009;22:93-108.
- (132) Brunner EJ, Thorogood M, Rees K, Hewitt G. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD002128.
- (133) Thompson RL, Summerbell CD, Hooper L, Higgins JP, Little PS, Talbot D, et al. Dietary advice given by a dietitian versus other health professional or self-help resources to reduce blood cholesterol. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001366.

- (134) van Achterberg T, Huisman-de Waal GG, Ketelaar NA, Oostendorp RA, Jacobs JE, Wollersheim HC. How to promote healthy behaviours in patients? An overview of evidence for behaviour change techniques. *Health Promot Int.* 2011;26:148-62.
- (135) Desroches S, Lapointe A, Ratte S, Gravel K, Legare F, Turcotte S. Interventions to enhance adherence to dietary advice for preventing and managing chronic diseases in adults. *The Cochrane database Syst Rev.* 2013;2:CD008722.
- (136) Neville LM, O'Hara B, Milat AJ. Computer-tailored dietary behaviour change interventions: a systematic review. *Health Educ Res.* 2009;24(4):699-720.
- (137) Neville LM, O'Hara B, Milat A. Computer-tailored physical activity behavior change interventions targeting adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2009;6:30.
- (138) Webb TL, Joseph J, Yardley L, Michie S. Using the internet to promote health behavior change: a systematic review and meta-analysis of the impact of theoretical basis, use of behavior change techniques, and mode of delivery on efficacy. *J Med Internet Res.* 2010;12(1):e4.
- (139) Sweet SN, Fortier MS. Improving physical activity and dietary behaviours with single or multiple health behaviour interventions? A synthesis of meta-analyses and reviews. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(4):1720-43.
- (140) Behavioral Counseling in Primary Care to Promote a Healthy Diet in Adults at Increased Risk for Cardiovascular Disease, Topic Page. U.S. Preventive Services Task Force. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsdiet.htm> (Acceso 07/01/2014).
- (141) Lin JS, O'Connor E, Whitlock EP, Beil TL. Behavioral counseling to promote physical activity and a healthful diet to prevent cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med.* 2010;153(11):736-50.
- (142) Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial. *Circulation.* 2009;119(15):2026-31.
- (143) Dobbins M, De Corby K, Robeson P, Husson H, Tirilis D. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6-18. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):Cd007651.
- (144) Jepson RG, Harris FM, Platt S, Tannahill C. The effectiveness of interventions to change six health behaviours: a review of reviews. *BMC Public Health.* 2010;10:538.
- (145) Grandes G, Sanchez A, Cortada JM, Calderon C, Balague L, Millan E et al. Estrategias útiles para la promoción de estilos de vida saludables en atención primaria de salud. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2008. Informe nº Osteba D-08-07.
- (146) Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2009;32:365-72.
- (147) Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:24.
- (148) Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation.* 2010;122:2152-9.

- (149) Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Group AOT. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363:2015-26.
- (150) Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6273.
- (151) Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG, Group KMS. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):686-94.
- (152) Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6698.
- (153) Djoussé L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. *Clin Nutr*. 2012;31:846-53.
- (154) Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Nov;5(6):808-18.
- (155) Trikalinos TA, Lee J, Moorthy D, Yu WW, Lau J, Lichtenstein AH, et al. Effects of Eicosapentanoic Acid and Docosahexanoic Acid on Mortality Across Diverse Settings: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials and Prospective Cohorts. Technical Review 17, Vol. 4. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10055-1.). AHRQ Publication No. 12-EHC040-EF. 2012. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- (156) Larsson SC, Orsini N. Fish consumption and the risk of stroke: a dose-response meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:3621-3.
- (157) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:895-901.
- (158) Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(10):1024-33.
- (159) Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barleria S, Caimi V, Longoni P, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2013;368:1800-8.
- (160) Khoueiry G, Abi Rafeh N, Sullivan E, Saiful F, Jaffery Z, Kenigsberg DN, et al. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias? A meta-analysis of randomized trials. *Heart Lung*. 2013;42:251-6.
- (161) Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atheroscler Suppl*. 2013;14:243-51.
- (162) Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Richter D, Znaouridis K, Oakeimidis N, Stefanadis CI. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements dose and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 12;61(10_S).

- (163) Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:517-24.
- (164) Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:719-26.
- (165) Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:444-51.
- (166) Wu T, Fu J, Yang Y, Zhang L, Han J. The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009;18:179-86.
- (167) Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84:e33-e37.
- (168) Shaghghi M.A., Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet.* 2013 Nov;13(11):1494-503.
- (169) Beavers DP, Beavers KM, Miller M, Stamey J, Messina MJ. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: a Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:182-91.
- (170) Harland JI, Haffner TA. Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis.* 2008;200:13-27.
- (171) Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr.* 2011 Apr;30(2):79-91.
- (172) Hodis HN, Mack WJ, Kono N, Azen SP, Shoupe D, Hwang-Levine J, et al. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2011;42:3168-75.
- (173) 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.
- (174) 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.
- (175) Thompson Coon JS, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: a systematic view. *J Fam Pract.* 2003 Jun;52(6):468-78.
- (176) Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD004816.
- (177) Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ.* 2013;347:f6123.
- (178) Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med.* 2010;170:1024-31.

- (179) Do statins have a role in primary prevention? An update. *Therapeutics Letter Issue 77 / Mar - Apr 2010*. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/letter77>.
- (180) Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-81.
- (181) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
- (182) Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, usereau D, emmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:E-1189.
- (183) Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD006870.
- (184) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug10;355(6):549-59.
- (185) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Group HPSC. 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;363:757-67.
- (186) Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD007551.
- (187) Álvarez-Sabín J, Huertas R, Quintana M, Rubiera M, Delgado P, Ribó M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2007;38(3):1076-8.
- (188) Cimino M, Gelosa P, Gianella A, Nobili E, Tremoli E, Sironi L. Statins: multiple mechanisms of action in the ischemic brain. *Neuroscientist*. 2007;13(3):208-13.
- (189) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurology*. 2007;6(11):961-9.
- (190) Ni CD, Callaly EL, Duggan J, Merwick A, Hannon N, Sheehan O, et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1021-9.
- (191) Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000123.
- (192) Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- (193) Group HPSC. 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;45:645-54.
- (194) Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammaturo T, Agricola E, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med*. 2003;114(5):359-64.

- (195) Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108(12):1481-6.
- (196) Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51.
- (197) Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409-15.
- (198) Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008;178(5):576-84.
- (199) 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;93:914-21.
- (200) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):438-45.
- (201) High dose versus standard dose statins in stable coronary heart diseases. *Therapeutics Letter Issue 87 / Jul - Aug 2012*. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/87.pdf>.
- (202) 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.
- (203) Bowman L, Armitage J, Bulbulia R, Parish S, Collins R, Group SSC. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. *Am Heart J*. 2007 Nov;154(5):815-23.
- (204) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64.
- (205) 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.
- (206) Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD002091.
- (207) 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;294(19):2437-45.
- (208) Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115(6):700-7.
- (209) 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;350(15):1495-504.

- (210) Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.
- (211) Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104(2):109-24.
- (212) Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, BÃ¶hm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61.
- (213) Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-9.
- (214) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-407.
- (215) Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, Sato Y, Shindo S, Kotooka N, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J*. 2013;77(4):917-25.
- (216) 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.
- (217) Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):21-7.
- (218) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74.
- (219) Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):492-8.
- (220) Viigimaa M, Vaverkova H, Farnier M, Averna M, Missault L, Hanson ME, et al. Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolemic patients stratified by prior statin treatment potency. *Lipids Health Dis*. 2010;9:127.
- (221) Foody JM, Brown WV, Zieve F, Adewale AJ, Flaim D, Lowe RS, et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults ≥65 years of age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTELD study). *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1255-63.
- (222) Ruggenenti P, Cattaneo D, Rota S, Iliev I, Parvanova A, Diadei O, et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1954-6.
- (223) Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-56.
- (224) Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, Le Grazie C, Rotella CM. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol*. 2010 May 21;9:20.

- (225) Farnier M, Aversa M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(4):547-59.
- (226) Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160(5):785-94.
- (227) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- (228) Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 2009;151(9):622-30.
- (229) Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. *Intl J Cancer.* 2007 Feb 15;120(4):833-43.
- (230) Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 1989;320(14):904-10.
- (231) Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2001;103:357-62.
- (232) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
- (233) Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32:1924-9.
- (234) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.
- (235) Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ.* 2013;346:f2610.:10.
- (236) Currie O, Mangin D, Williman J, McKinnon-Gee B, Bridgford P. The comparative risk of new-onset diabetes after prescription of drugs for cardiovascular risk prevention in primary care: a national cohort study. *BMJ Open.* 2013;3:e003475.
- (237) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
- (238) Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111:1123-30.
- (239) Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metaanálisis en red con comparaciones indirectas. *Med Clin (Barc).* 2013;140:182-7.

- (240) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):390-9.
- (241) Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4808-17.
- (242) Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:74-80.
- (243) Kuoppala J, Lamminpaa A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2008;44:2122-32.
- (244) Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet*. 1995;346:1647-53.
- (245) Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet*. 1998;352:1801-7.
- (246) Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32:563-72.
- (247) Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:2233-42.
- (248) McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-56.
- (249) Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol*. 2006;97:95C-7C.
- (250) Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009;150:858-68.
- (251) Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292:2585-90.
- (252) Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. *Ann Pharmacother*. 2011 Oct; 45(10):1230-9.
- (253) Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. *J Clin Lipidol*. 2013;7:102-8.
- (254) Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 2010;340:c2197.
- (255) Holbrook A, Wright M, Sung M, Ribic C, Baker S. Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship? *Can J Cardiol*. 2011;27:146-51.
- (256) Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1658-1669.

- (257) 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;292:1307-16.
- (258) 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;370:1829-39.
- (259) Iversen A, Jensen JS, Scharling H, Schnohr P. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Intern Med*. 2009;20:139-44.
- (260) Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing*. 2010;39:674-80.
- (261) Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 3;62(22):2090-9.
- (262) Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med*. 2011;171:923-8.
- (263) Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:37-45.
- (264) Hilmer S, Gnjjidia D. Statins in older adults. *Australian Prescriber*. 2013;36(3):79-82.
- (265) Daskalopoulou SS, Delaney JA, Filion KB, Brophy JM, Mayo NE, Suissa S. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29:2083-91.
- (266) Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:2652-7.
- (267) Di Angelantonio E., Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009 Nov 11;302(18):1993-2000.
- (268) Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Bancos I, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2012;12:2.
- (269) Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375(9726):1634-9.
- (270) Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(6):497-504.
- (271) Brunzell JD. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2007;357:1009-17.
- (272) Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2969-89.

- (273) Valdivielso P, Pinto X, Mateo-Gallego R, Masana L, Alvarez-Sala L, Jarauta E, et al. Características clínicas de los pacientes con hipertrigliceridemia remitidos a las Unidades de Lípidos: registro de hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(6):231-8.
- (274) Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292-333.
- (275) Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):804-11.
- (276) Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med*. 2009;122(10):962.
- (277) Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(2):267-72.
- (278) Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):316-22.
- (279) 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;189(1):19-30.
- (280) Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2009;136(1):4-16.
- (281) Bernstein AM, Ding EL, Willett WC, Rimm EB. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. *J Nutr*. 2012 Jan; 142(1):99-104.
- (282) Rosenson RS. Approach to the patient with hypertriglyceridemia. *UpToDate*. 2013.
- (283) Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231(4):360-81.
- (284) Group HPS. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279-91.
- (285) Squizzato A, Galli M, Romualdi E, Dentali F, Kamphuisen PW, Guasti L, et al. Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010 May;31(10):1248-56.
- (286) Zhao YY, Weir MA, Manno M, Cordy P, Gomes T, Hackam DG, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: a population-based study. *Ann Intern Med*. 2012 Apr 17;156(8):560-9.
- (287) 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.
- (288) 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.

- (289) Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*. 2007 Aug 15;298(7):786-98.
- (290) 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.
- (291) Genest JJ, 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;85(6):2025-33.
- (292) 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;101(24):2777-82.
- (293) Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, Skoumas I, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):129-38.
- (294) Farnier M. Pravastatin and fenofibrate in combination (Pravafenix®) for the treatment of high-risk patients with mixed hyperlipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012 May;10(5):565-75.
- (295) Chen F, Maccubbin D, Yan L, Sirah W, Chen E, Sisk CM, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of co-administered extended release niacin/laropiprant and simvastatin versus atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 15;167(1):225-31.
- (296) Goldberg AC, Bittner V, Pepine CJ, Kelly MT, Thakker K, Setze CM, et al. Efficacy of fenofibric acid plus statins on multiple lipid parameters and its safety in women with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2011 Mar 15;107(6):898-905.
- (297) Mohiuddin SM, Pepine CJ, Kelly MT, Buttler SM, Setze CM, Sleep DJ, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with simvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3, randomized, controlled study. *Am Heart J*. 2009;157(1):195-203.
- (298) Jones PH, Goldberg AC, Knapp HR, Kelly MT, Setze CM, Stolzenbach JC, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with atorvastatin and ezetimibe in patients with mixed dyslipidemia. *Am Heart J*. 2010;160(4):759-66.
- (299) Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol*. 2010;106(6):787-92.
- (300) Goldberg AC, Bays HE, Ballantyne CM, Kelly MT, Buttler SM, Setze CM, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with atorvastatin in patients with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2009;103(4):515-22.
- (301) Maki KC, McKenney JM, Reeves MS, Lubin BC, Dicklin MR. Effects of adding prescription omega-3 acid ethyl esters to simvastatin (20 mg/day) on lipids and lipoprotein particles in men and women with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(4):429-33.
- (302) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.

- (303) Guyton JR, Slee AE, Anderson T, Fleg JL, Goldberg RB, Kashyap ML, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22;62(17):1580-4.
- (304) Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
- (305) van DS, Peelen LM, Nothlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011 Feb;54(2):264-70.
- (306) 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;29(7):1478-85.
- (307) 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;364(9435):685-96.
- (308) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
- (309) de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs*. 2012;72(18):2365-73.
- (310) 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;371(9607):117-25.
- (311) Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):157-66.
- (312) 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.
- (313) Timbie JW, Hayward RA, Vijan S. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US population of patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1037-44.
- (314) Smellie WS. Testing pitfalls and summary of guidance in lipid management. *BMJ*. 2006 Jul 8;333(7558):83-6.
- (315) 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.

- (316) Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol.* 2007 Mar 19;99(6A):3C-18C.
- (317) Velescu A, Clara A, Penafiel J, Ramos R, Marti R, Grau M, et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. *Atherosclerosis.* 2015 Aug;241(2):357-63.

