

RESUMEN

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



Osakidetza



OSAKIDETZA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Guías de práctica clínica de Osakidetza

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



Osakidetza



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

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

ESTE DOCUMENTO DEBE SER CITADO COMO:

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

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

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

ISBN: 978-84-691-2434-5
Depósito Legal: BI-2702-08

Índice

Autoría y revisión de la guía	5
Preguntas para responder	7
Resumen de las recomendaciones	9
1. Introducción	19
1.1. Justificación	
1.2. Objetivos de la guía	
1.3. Metodología de elaboración	
2. Evaluación del riesgo cardiovascular	21
2.1. Cálculo del riesgo cardiovascular: una cuestión previa	
2.2. Definición de dislipemia	
2.2.1. Hipercolesterolemia	
2.2.2. Hipertrigliceridemia	
2.3. Cribado de dislipemia	
2.4. Evaluación inicial	
2.4.1. Evaluación inicial del riesgo coronario	
2.4.2. Condiciones para la realización de pruebas de laboratorio	
2.4.3. Prueba índice tobillo/brazo	
2.4.4. Cifras objetivo de colesterol LDL	
2.4.5. Sospecha de hipercolesterolemia familiar	
3. Medidas no farmacológicas	33
3.1. Estilos de vida	
3.1.1. Dieta	
3.1.2. Acohol	
3.1.3. Actividad física	
3.1.4. Pérdida de peso	
3.2. Alimentos funcionales	
3.2.1. Ácidos grasos omega-3	
3.2.2. Fitosteroles	
3.2.3. Soja	
3.3. Plantas medicinales	
4. Tratamiento farmacológico	40
4.1. Tratamiento farmacológico en prevención primaria	
4.1.1. Población general	
4.1.2. Mujeres	
4.1.3. Ancianos	
4.1.4. Diabetes	
4.1.5. Efectos adversos	
4.2. Tratamiento farmacológico en prevención secundaria	
4.2.1. Cardiopatía isquémica	
4.2.2. Accidente cerebrovascular	
4.2.3. Enfermedad arterial periférica	
4.2.4. Efectos adversos	
4.3. Estatinas de elección	
5. Tratamiento de la hipertrigliceridemia	51

6.	Tratamiento de pacientes con descenso aislado del colesterol HDL	54
7.	Hiperlipidemia mixta	55
8.	Indicaciones del tratamiento farmacológico combinado	56
9.	Efectos adversos del tratamiento farmacológico	58
	9.1. Estatinas	
	9.2. Fibratos	
	9.3. Resinas	
	9.4. Niacina	
	9.5. Ezetimiba	
10.	Valoración inicial y seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico	61
11.	Criterios de derivación	63
12.	Hipercolesterolemia en niños	64
	12.1. Cribado	
	12.2. Niveles y cifras objetivo	
	12.3. Tratamiento	
ANEXOS		67
Anexo 1.	Tablas REGICOR para el cálculo del riesgo coronario	
Anexo 2.	Algoritmo de atención en prevención primaria	
Anexo 3.	Algoritmo de atención en prevención secundaria	
Anexo 4.	Algoritmo de atención de la hipertrigliceridemia	
Anexo 5.	Algoritmo para la valoración inicial y el seguimiento del tratamiento hipolipemiente	
Anexo 6.	Criterios MEDPED para el diagnóstico clínico de la hipercolesterolemia familiar	
Anexo 7.	Dieta mediterránea : consejos para los pacientes	
Anexo 8.	Consejos para perder peso, dieta y ejercicio	
Anexo 9.	Consejos para elaborar comida rápida y sana	
Anexo 10.	Alimentos enriquecidos con componentes funcionales	
Anexo 11.	Contenido en omega-3 de pescados y crustáceos	
Anexo 12.	Tabla de ensayos clínicos en prevención primaria	
Anexo 13.	Tabla de ensayos clínicos en prevención secundaria	
Anexo 14.	Tabla de ensayos clínicos en diabetes	
Anexo 15.	Fármacos hipolipemiantes: presentaciones comerciales	
Anexo 16.	Costes de las estatinas	
Anexo 17.	Fármacos hipolipemiantes: precauciones, contraindicaciones, interacciones y reacciones adversas	
Anexo 18.	Valores de colesterol total y C-HDL en población infantil española	
Anexo 19.	Glosario y abreviaturas	
Anexo 20.	Indicadores	
Anexo 21.	Áreas de mejora	
Anexo 22.	Metodología de elaboración	

Bibliografía	125
---------------------	------------

Autoría y revisión de la guía

Coordinador

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

Autores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Revisores externos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Preguntas para responder

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

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

Resumen de recomendaciones

Evaluación del riesgo cardiovascular

B

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

C

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

✓

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

✓

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

✓

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

✓

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

✓

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

D

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

✓

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

D

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

C

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

D

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

D

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

D

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

D

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

✓

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

✓

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

✓

Se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar en:

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

✓

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

✓

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

Tratamiento no farmacológico

C-B*

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

B

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

C

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

C

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

✓

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

B

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

C

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

D

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

A

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

Tratamiento farmacológico en prevención primaria

D

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

A

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

B

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

B

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

✓

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

✓

B(*)
D()**

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

✓

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

C

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

D

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



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



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

C

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

B

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



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

B

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

C

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

Tratamiento farmacológico en prevención secundaria

A

En pacientes con cardiopatía isquémica, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis moderadas de estatinas con independencia de la cifra basal de c-LDL.

B(*)
D()**

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



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

A

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

B

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

✓

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

B

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

Tratamiento de la hipertrigliceridemia

D

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

D

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

D

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

D

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

Tratamiento de pacientes con descenso aislado de c-HDL

A

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

✓

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

Hiperlipidemia mixta



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



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

Tratamiento combinado, efectos adversos de los hipolipemiantes



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



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



Se valorará el tratamiento combinado en :

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



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



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



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



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

Valoración y seguimiento de las personas en tratamiento farmacológico

D

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

D

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

B

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

D

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

D

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

D

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

D

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

D

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

D

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

D

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

D

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

D

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

D

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

D

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

Criterios de derivación

✓

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

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

Hipercolesterolemia en niños

A

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

✓

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

D

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

1. Introducción

El presente documento es un resumen de la “Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular” en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) (disponible en <http://www.osanet.euskadi.net> o en los Centro de Salud en formato papel). En él se incluye la información necesaria para el manejo clínico habitual de este proceso. Las recomendaciones principales aparecen destacadas y clasificadas según su grado de recomendación (Anexo 22).

1.1 Justificación

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

Con todo, el riesgo cardiovascular (RCV) y en consecuencia las tasas de episodios coronarios en la CAPV son mucho menores que las de la mayor parte de los países industrializados. 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 (2). Estos aspectos son trascendentales a la hora de valorar las decisiones de intervención. Hay que subrayar que la práctica totalidad de los ensayos clínicos (ECA) de prevención primaria se han efectuado sobre grupos de personas con un RCV mayor que el que tienen las personas de la CAPV. En consecuencia, los beneficios esperables de una intervención en la CAPV serán menores que los observados por los estudios de referencia.

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. El consumo de estatinas ha experimentado en los últimos años un crecimiento exagerado en relación a la situación epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares en la CAPV. Es probable que este aumento se deba a una mayor prescripción de hipolipemiantes en prevención primaria, mientras que todavía el 25% de los que han tenido un evento coronario no están siendo tratados con una estatina (Datos Diciembre-2007 de la CAPV).

Por otra parte, las recomendaciones de las diferentes guías de práctica clínica (GPC) sobre hipercolesterolemia elaboradas por grupos de expertos de otros países no son uniformes y están elaboradas en países con ambientes epidemiológicos muy diferentes al de los países del área mediterránea, basándose en muchos casos, en la utilización de tablas de RCV no validadas en nuestro medio (3-6).

Por todo ello, desde el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco de forma conjunta con la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza surgió la necesidad de avanzar en el desarrollo de una GPC que responda a las preguntas que el clínico se plantea en el manejo de los lípidos como un factor de RCV. Con la financiación de Osteba y el empuje de la Subdirección de Atención Primaria de Osakidetza ha sido posible desarrollar la reflexión clínica que se ofrece en este documento.

1.2. Objetivos de la guía

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

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

Esta guía no aborda:

- ▶ El manejo de los individuos con hipercolesterolemia familiar u otras dislipemias genéticas.
- ▶ El abordaje de otros factores de RCV como tabaco, hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitas (DM).

2. Evaluación del riesgo cardiovascular

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

2.1. Cálculo del riesgo cardiovascular: una cuestión previa

Evaluar el RCV se ha convertido en el método más aceptado para tomar decisiones de prevención primaria en pacientes sin enfermedad cardiovascular. En nuestro país, aunque la prevalencia de factores de RCV es similar o mayor que la de otros países, nuestras tasas de morbimortalidad cardiovascular son menores (7). Por ello y desde la perspectiva de que las tablas de Framingham sobreestiman el riesgo coronario (RC) en nuestro país, el proyecto REGICOR ofrece una alternativa interesante a este problema, ya que ha conseguido adaptar y validar las tablas de Framingham a la realidad epidemiológica de nuestro país (8;9). Por el contrario, las tablas del proyecto SCORE no están validadas en población española, pueden llevar a sobreestimar el número de pacientes mayores de 65 años candidatos a ser tratados y por otra parte sólo estiman probabilidad de muerte cardiovascular (10;11).

**Estudios
de cohortes
2++**

En cualquier caso, hay que señalar que no existen evidencias que demuestren la efectividad de la utilización de tablas de RCV como estrategia de disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular (12).

**Estudios
de cohortes
2++**

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

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

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

La decisión sobre el punto de corte se ha tomado de acuerdo con los siguientes criterios:

- ▶ que no dejen de beneficiarse del tratamiento las personas con RC alto (10).
- ▶ que el tratamiento con hipolipemiantes supere en beneficios a los riesgos asociados al mismo (13).
- ▶ que sea sostenible para el sistema sanitario (14).

Mientras en los individuos con un RC del 20% en las tablas REGICOR hay evidencias suficientes para instaurar tratamiento farmacológico, en las personas con riesgo moderado, entre el 10 y el 19%, es necesario tomar la decisión de forma individualizada teniendo en cuenta la situación global del paciente para establecer el inicio del tratamiento de los diferentes factores de riesgo, entre ellos el hipolipemiante como medida de intervención de prevención primaria (Anexo 1) (10;15).

En los individuos con riesgo moderado habría que tener en cuenta otros factores de riesgo:

- ▶ Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiaca precoz (<55 en varores y <65 en mujeres) (16-19).
- ▶ Obesidad (20).
- ▶ Diabetes (ver diabetes 4.1.4.).

Tampoco deberían utilizarse tablas de riesgo en los siguientes casos:

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

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

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

2.2. Definición de dislipemia

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

2.2.1. Hipercolesterolemia

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

2.2.2. Hipertrigliceridemia

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

A partir de la información disponible, no se puede establecer con certeza la consideración de los TG como factor de RCV independiente (21-25). Se necesitan nuevos estudios que ayuden a establecer la naturaleza de cualquier asociación entre los TG y la enfermedad coronaria. Sin embargo, aunque la asociación entre TG y enfermedad coronaria no es muy clara, la presencia de niveles altos de TG junto con perfiles lipídicos de RCV (niveles bajos de c-HDL y niveles elevados del

**Metaanálisis
cohortes
2+**

c-LDL), y la presencia de partículas c-LDL pequeñas y densas aumenta el RCV. En esta situación cabe considerar que la reducción concomitante de los TG podría contribuir a disminuir los eventos cardiovasculares (5;26;27).

De manera operativa, en este documento se han adoptado los valores del NCEP (ATPIII) para la definición de hipertrigliceridemia (5).

Valores que definen la hipertrigliceridemia

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

Recomendación



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

2.3. Cribado de dislipemia

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

La asociación entre la hipercolesterolemia y la elevación del RCV ha sido puesta de manifiesto (28). Asimismo, se ha demostrado que en población entre 40 y 70 años con RCV alto o moderado, el tratamiento hipolipemiante disminuye los eventos coronarios. Sin embargo, no se ha demostrado que los eventos cardiovasculares disminuyan con el tratamiento hipolipemiante en mujeres sin enfermedad cardiovascular previa (29-33).

RS de ECA
1++

Por todo ello, en esta GPC se ha optado por mantener una estrategia conservadora y alineada con las evidencias disponibles recomendándose el inicio del cribado a los 40 años en varones y a los 45 años en mujeres. De acuerdo con las actividades de cribado en el área cardiovascular para la población general consensuadas para nuestra comunidad autónoma, a partir de esta edad, se recomienda el cálculo del riesgo coronario cada 4 años (incluye PA, glucemia, colesterol total y HDL).

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

Los antecedentes familiares de muerte coronaria prematura, la obesidad, la diabetes, HTA, los antecedentes familiares de HF(*) y hiperlipidemia familiar combinada(*) son factores de RCV independientes y por lo tanto en estas situaciones la cuantificación de riesgo coronario debe realizarse con independencia de la edad y el género (17;19;20;34-44) .

RS de estudios observacionales
Estudios de cohortes
2+
(*) Series de casos
3

Recomendación	
✓	En población general se aconseja el cribado con perfil lipídico a los 40 años en hombres y 45 en mujeres al objeto de calcular el riesgo coronario de estas personas.
✓	A partir de los 40 años, en personas con riesgo bajo en la evaluación inicial mediante la función de REGICOR, debe repetirse el cálculo del riesgo coronario cada 4 años.
D	En personas mayores de 75 años no hay evidencias que apoyen el cálculo del riesgo coronario.
✓	Se debe valorar de forma individualizada la realización de un perfil lipídico en pacientes con antecedentes de historia familiar de enfermedad vascular prematura o de dislipemia familiar u obesidad.
D	En los pacientes con hipertensión o diabetes, el perfil lipídico debe formar parte de la valoración inicial del individuo y debe repetirse anualmente.

2.4. Evaluación inicial

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

2.4.1. Evaluación inicial del riesgo coronario

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

Anamnesis:

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

Opinión de expertos
4

Exploración física:

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

Opinión de expertos
4

Por otro lado las GPC y revisiones sistemáticas (RS) consultadas no recogen la necesidad de realización de otras pruebas, como el ECG, que van a depender más de la existencia de otros factores de RCV o de la existencia de patología asociada (3-6;45-50)

GPC

2.4.2. Condiciones para la realización de pruebas de laboratorio

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. El periodo de tiempo de ayuno necesario para obtener determinaciones fiables es de 12 horas. Periodos de ayuno de 9 horas es posible que infraestimen de un 2 a un 4% los valores del c-LDL. En las 12 semanas siguientes tras un infarto agudo de miocardio (IAM), durante el embarazo o procesos infecciosos virales o bacterianos y en traumatismos que requieren cirugía, descienden las cifras de c-HDL y aumentan las de los TG (51)

**Estudios transversales/
Series de casos**
3

A ser posible, la extracción de sangre se debería realizar con el paciente sentado al menos durante los 5 minutos previos a la extracción. Se debe evitar la venooclusión prolongada y en el caso de que no se consiga la extracción, el torniquete debe de soltarse al minuto de la aplicación e intentarse la extracción en el otro brazo o, como alternativa, esperar unos minutos para intentar nuevamente la punción (51).

En la interpretación de los resultados analíticos, es necesario valorar la variabilidad en las cifras de c-LDL que debería ser menor del 25%, y de las cifras de TG que debería ser también inferior al 50%. Si existe una variabilidad mayor, se debe realizar una 3ª determinación y tomar como cifra basal la media de las tres determinaciones (51).

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

2.4.3. Prueba índice tobillo/brazo

Los valores de ITB < 0,9 se relacionan con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, mortalidad cardiovascular y mortalidad total (52;53). Aunque en población general la prueba del ITB tiene baja sensibilidad y alta especificidad, en población de alto RCV la sensibilidad aumenta (85%) y la especificidad disminuye (38%) (52). No existen pruebas de la validez diagnóstica del ITB en población de RCV intermedio.

RS de cohortes 2++
RS de estudios diagnósticos II

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

2.4.4. Cifras objetivo de colesterol LDL

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

- ▶ Las recomendaciones de la ATP III (5) sobre la cifra objetivo de c-LDL < 100mg/dl, provienen tanto de estudios epidemiológicos que relacionan descenso de morbimortalidad coronaria con descensos de las cifras de colesterol, como de análisis post-hoc de ECA no diseñados para este fin (54-56), sin entrar a considerar que en otros ECA no se confirma esta asociación (57;58). Por otro lado, para apoyar la recomendación de conseguir cifras objetivo <70 mg/dl, la actualización del 2004 (59) del ATP III se apoya en conglomerados ecológicos en los que en ocasiones es difícil controlar los factores de confusión (60), y en los mencionados análisis post-hoc de los estudios Heart Protection Study (HPS) (55) y Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (PROVE IT-TIMI 22)(56).
- ▶ Varias RS estudian la asociación entre el descenso de las cifras de c-LDL y el beneficio clínico de las estatinas. En ellas se observa que, por cada mmol/L (39 mg/dL) que desciende el c-LDL, se produce una reducción relativa del riesgo (RRR) del 25% en los eventos coronarios (IAM mortal y no mortal) (61;62). Estas revisiones incluyen ECA realizados con dosis bajas y moderadas de estatinas. A mayor reducción de c-LDL mayor reducción de eventos coronarios, de forma que un descenso de 69 mg/dL de c-LDL, se acompaña de reducciones del 51% eventos coronarios a los 2 o 3 años de tratamiento. La magnitud de la reducción es menor en los dos primeros años de tratamiento (61;63).

RS de ECA
1++

Aunque la RRR permanezca constante independientemente de las cifras de c-LDL, el beneficio en términos absolutos es mayor en personas con cifras altas de c-LDL o en aquellas en las que su riesgo basal es alto (60).

- ▶ No hay ECA que compare la pauta de administración de dosis fijas de estatinas frente a pautas que utilizan dosis progresivas hasta alcanzar unas cifras objetivo de c-LDL. La evidencia existente procede de ECA en los que se han utilizado dosis altas de estatinas (80 mg de atorvastatina) en pacientes muy seleccionados que presentaban cifras medias de c-LDL bajas [98 mg/dl (64) y de 121 mg/dl (65)] antes de la aleatorización para su entrada en los estudios. Debe añadirse que, en estos ensayos, un porcentaje alto de individuos presentan efectos adversos o abandonan el tratamiento.

En los pacientes de alto RCV incluidos en estos estudios (56;64-66), menos de la mitad de los que reciben dosis altas de estatinas, consiguen llegar a cifras objetivo de c-LDL de 70 mg/dl. Para conseguir estos niveles en la práctica clínica habría que asociar en muchas ocasiones otros fármacos, como ezetimiba, cuya seguridad a largo plazo no está bien establecida (67).

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

Recomendación	
✓	Con las evidencias disponibles no se pueden establecer cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria.

2.4.5. Sospecha de hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno hereditario que cursa con concentraciones plasmáticas de c-LDL elevadas, historia familiar de hipercolesterolemia, xantomas tendinosos y un aumento del riesgo de enfermedad coronaria prematura (34).

Estudio transversal
3

Es importante identificar a estos pacientes de forma precoz para establecer las medidas terapéuticas oportunas. Para su diagnóstico se recomienda la utilización de una regla de predicción clínica (RPC), los criterios MedPed que tienen en cuenta, además de las cifras de colesterol, características clínicas (Anexo 6) (68).

Panel de expertos
4

Recomendación



Se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar en:

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



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



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

3. Medidas no farmacológicas

3.1. Estilos de vida

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

3.1.1 Dieta

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

No obstante, a pesar de estas dificultades, las guías seleccionadas son consistentes al recomendar dietas bajas en grasas saturadas y un aumento del consumo de fibra. Hay que señalar sin embargo, que debido a la procedencia anglosajona de estas guías, ninguna hace mención de manera explícita a la dieta mediterránea (3-6).

Dieta mediterránea

El debate sobre los beneficios de la “dieta mediterránea” tiene su origen en el estudio de los 7 países (69). Esta dieta hace referencia a los patrones dietéticos

propios de los países mediterráneos a finales de década de los 50 y principios de los 60. Aunque con variaciones entre las diferentes regiones, las características básicas de este tipo de dieta son las siguientes (Anexo 7 y 9):

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

Como puede apreciarse, la “dieta mediterránea” debería ser considerada más como un estilo de vida, en la que se incluyen otros hábitos de vida saludables como la actividad física, que como un simple patrón dietético. Harían falta más estudios experimentales que evalúen el papel de la “dieta mediterránea” en prevención primaria.

Se ha demostrado que este cambio de estilo de vida produce una disminución de la incidencia de IAM y de la mortalidad coronaria en individuos que han tenido un IAM (70). Asimismo, produce mayor mejoría en el perfil lipídico, glucémico y en las cifras de tensión arterial del paciente de alto RCV que la dieta baja en grasas (71;72).

ECA
1+

Consumo de grasas

Dieta baja o modificada en grasas

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

Aunque las RS que comparan dieta baja en grasas con dieta habitual sugieren que la reducción y/o modificación de las grasas de la dieta pueden ser protectoras

RS de ECA
1+

para los eventos cardiovasculares, sus resultados no son concluyentes(73;74). Además, puede ser difícil seguir este tipo de dieta (74). Por el contrario, la dieta mediterránea más rica en grasas, culturalmente propia y que también ha demostrado que puede ser efectiva podría ser más fácil de seguir en personas sanas y/o en aquellas que han tenido un episodio de cardiopatía isquémica .

Consumo de fruta y verdura

Los resultados de varios metaanálisis de estudios de cohortes muestran una disminución de eventos cardiovasculares asociada al aumento en la ingesta de fruta y vegetales (75;76).

RS de estudios de cohortes
2+

¿Cómo debe realizarse el consejo dietético?

Se ha podido observar que la intervención dietética, que incluye el asesoramiento verbal o escrito entregado personalmente o por teléfono, individualmente o en grupos pequeños, obtiene reducciones del colesterol total de 5 mg/dL, y del c-LDL en 5,02 mg/dL (77).

Cuando esta intervención la realiza un dietista las reducciones son superiores que cuando es el médico quien la realiza. Sin embargo, no se observan diferencias cuando se compara la intervención por dietista con la intervención por enfermería o con la entrega a los pacientes de materiales de autoayuda (material escrito con información sobre nutrición, dietas,videos) (78).

RS de ECA
1+

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

3.1.2. Alcohol

Algunos estudios han demostrado una asociación entre consumo vino o de cerveza y disminución del RCV y de enfermedad cardiovascular. El mayor efecto protector se produce con la ingesta de 25g/d de alcohol (2 unidades/d) en hombres y 10 gr/d en mujeres (1unidad/d) (79;80)

RS de estudios observacionales
2++

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

3.1.3. Actividad física

La actividad física es una variable compleja y difícil de estudiar para la que no hay definiciones invariablemente aceptadas. Se ha definido como “cualquier movimiento corporal producido por contracciones del músculo esquelético que incrementa el gasto energético” (81). Las actividades incluyen pasear, hacer deporte, bailar, etc .

La GPC de NICE sobre actividad física recomienda la realización de actividad moderada durante 30 minutos por lo menos 5 días a la semana (82).

En prevención primaria, la realización de mayor actividad física se asocia a menos mortalidad global y a una disminución de eventos coronarios (83). En estos pacientes se consigue mayores incrementos de actividad física cuando se aconseja ejercicio de moderada-alta intensidad, o va acompañado de material escrito o de seguimientos telefónicos (83).

Estudio de cohortes
2+
ECA
1+

En prevención secundaria, la rehabilitación cardiaca consigue disminuir la mortalidad global y la mortalidad cardiaca (83).

ECA
1++

3.1.4. Pérdida de peso

La obesidad (IMC>30 kg/m²) representa hoy en día un importante problema de salud de elevada prevalencia como refleja la ESCAV-2002 que encuentra una prevalencia en la CAPV del 9,9% (10,4% en varones y 9,5% en mujeres) (84). Debemos tener en cuenta que tanto el sobrepeso como la obesidad se asocian a un incremento del riesgo de enfermedad coronaria (2).

**RS de estudios de cohortes
2++**

En el adulto obeso, la pérdida de 10 kg de peso se asocia a una disminución del colesterol total de 9,6 mg/dl y a reducciones de 3,6 mmHg de presión arterial diastólica. El c-HDL incrementa 0,35 mg/dl por cada kg de peso perdido. Estos beneficios son más marcados en población de RCV alto (85-87). La combinación de diferentes intervenciones (dieta, actividad física y técnicas conductuales) para conseguir disminuciones de peso es más eficaz que intervenciones aisladas en adultos obesos (88). (Anexo 8).

**RS de ECA
1++**

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

3.2 Alimentos funcionales

PREGUNTA PARA RESPONDER

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

Los alimentos funcionales se han definido como aquellos que proporcionan beneficios en la salud más allá de sus valores nutricionales básicos. Son varias las sustancias que se han empleado como suplementos o añadidos a otros alimentos con el fin de mejorar la salud cardiovascular de las personas que los consumen. Entre ellos, están los ácidos grasos omega-3, los esteroides vegetales y la proteína de soja (Anexo 10 y 11).

3.2.1. Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 producen una disminución neta de los TG de -27 mg/dl (IC 95% -33 a -20), sin efecto sobre el CT en comparación con placebo (89). Aunque no han demostrado disminuir de forma fehaciente los eventos cardiovasculares, podría haber un subgrupo de pacientes, con infarto de miocardio, que es posible que se beneficiara de su uso (90).

RS de ECA
1++

3.2.2. Fitosteroles

2 gramos de fitosteroles producen una disminución del c-LDL del 10-15%. Los fitosteroles producen una disminución de los carotenos sanguíneos sin repercusión a corto plazo sobre la vitamina A (91).

ECA
1+

No hay ECA que evalúen la eficacia de los fitosteroles en la disminución de eventos cardiovasculares.

3.2.3. Soja

La proteína de soja disminuye muy discretamente los niveles de c-LDL y CT (92;93).

ECA
1+

No hay ECA que evalúen la eficacia de la soja en la disminución de eventos cardiovasculares.

Recomendación

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

3.3. Plantas medicinales

PREGUNTA PARA RESPONDER

- ▶ ¿Son eficaces las hierbas medicinales en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con hipercolesterolemia?

La evidencia disponible muestra datos poco consistentes acerca de la eficacia de las plantas medicinales para reducir las cifras de colesterol (94-96) y no existen ECA que evalúen resultados clínicos.

RS de ECA
1++

Recomendación

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

4. Tratamiento farmacológico

4.1. Tratamiento farmacológico en prevención primaria

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

4.1.1. Población general

- ▶ **Estatinas:** han demostrado que a dosis bajas-moderadas producen una disminución de eventos coronarios sin que se produzca un descenso de la mortalidad total ni coronaria. No hay diferencias entre estatinas y placebo en la prevención primaria del ictus mortal y no mortal, salvo en hipertensos de alto RCV en los que se observó una disminución de ictus en las personas tratadas con estatinas. **RS de ECA 1++**
- ▶ **Fibratos:** gemfibrozilo ha demostrado disminuir el IAM no fatal en personas con los TG s moderadamente altos (97). Clofibrato aumenta la mortalidad total comparado con placebo, este grave efecto adverso no ha aparecido con otros fibratos (98;99). **RS de ECA 1++**
- ▶ **Resinas:** no se ha encontrado disminución de la mortalidad total aunque sí una discreta disminución de la mortalidad coronaria y del IAM no fatal (100). **RS de ECA 1++**
- ▶ **Niacina (ácido nicotínico):** Los estudios de eficacia realizados en prevención primaria con niacina son de corta duración y que estudian como variables de resultado sólo su efecto sobre el perfil lipídico, no sobre variables clínicas(101). **RS de ECA 1++**

Recomendación

- D** Se recomienda, previamente al inicio del tratamiento hipolipemiante, comenzar con dieta y actividad física durante 6 meses.
- A** Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de riesgo coronario $\geq 20\%$ según la ecuación de REGICOR. La indicación de tratamiento farmacológico debe ir en todo caso precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable.
- B** La indicación de tratamiento con dosis bajas-moderadas de estatinas en las personas con riesgo coronario entre el 10% y el 19% determinado mediante la ecuación del proyecto REGICOR, debe realizarse tras la intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión o tabaquismo).
- B** En personas con riesgo coronario entre el 10% y el 19% determinado mediante la ecuación del proyecto REGICOR, y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular no modificables (antecedentes familiares de muerte coronaria prematura, antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar, evidencia preclínica de arteriosclerosis), debe considerarse el inicio de tratamiento con dosis bajas-moderadas de estatinas.
- ✓ En pacientes con cifras aisladas de colesterol total superiores a 320 mg/dl y/o 240 mg/dl de c-LDL, debe iniciarse el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas.
- ✓
B(*)
D()** En pacientes con indicación de tratamiento con una estatina en prevención primaria e intolerancia a la misma, se recomienda insistir en las medidas no farmacológicas y reducir la dosis o cambiar a otra estatina. Si persiste la intolerancia se recomienda iniciar el tratamiento con fibratos*. Otras opciones podrían ser resinas*, y/o ezetimiba**.

4.1.2. Mujeres

Las estatinas no han demostrado eficacia en disminuir la morbimortalidad coronaria en mujeres, y teniendo en cuenta el bajo RC de las mujeres de la CAPV, es obligado actuar con mucha cautela a la hora de iniciar una intervención farmacológica en prevención primaria (30;55;102;103). En todo caso, esta decisión debe basarse en la estimación del RC y en un análisis detallado de otras posibilidades de intervención para disminuir este último interviniendo sobre otros factores de riesgo.

RS de ECA
1++

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

4.1.3. Ancianos

La mortalidad cardiovascular en población mediterránea anciana presenta una asociación en J con las cifras de c-LDL. Para las mujeres, se observa una disminución no lineal de la mortalidad global con las cifras de c-LDL (104).

Estudios de cohortes
2+

Respecto al CT se sabe que la elevación de sus cifras se asocia con mortalidad cardiaca en todas las edades, incluidos los ancianos, aunque esta asociación es menor para los mayores de 70 años [HR 0,83 (IC95%:0,81-0,85)] Sin embargo, no se observa una relación entre mortalidad por ACVA y CT en ancianos (105).

RS de estudios cohortes
2++

Ni pravastatina ni lovastatina han demostrado beneficios en morbimortalidad cardiovascular en este grupo de edad (29;32).

ECA
1++

Recomendación

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

4.1.4. Diabetes

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

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

Esta es una cuestión de enorme interés si se tiene en cuenta la elevada prevalencia de la DM es nuestro medio. Se estima que en la CAPV la prevalencia de DM tipo 2 en la población general es del 4,6%, llegando a afectar al 12,6% de la población entre 65 y 74 años (106).

RS de estudios de cohortes 2++

Los pacientes con diabetes presentan un mayor RCV que las personas sin diabetes. Este riesgo es un 50 % mayor en las mujeres que en los hombres (107). Sin embargo, la población con diabetes es una población muy heterogénea con diferentes niveles de RCV. Varios estudios comparan el RCV de los diabéticos con

Estudios de cohortes 2++

el de aquellos que han tenido un IAM y no muestran resultados consistentes entre ellos, aunque si se observa que las mujeres diabéticas y aquellos pacientes que llevan más de 15 años de evolución presentan un riesgo cardiovascular mayor (37-44).

Al igual que en población general, se proponen para el cálculo del RCV de los diabéticos las tablas de riesgo de REGICOR, en cuyo estudio de validación se incluyeron 941 diabéticos, sin observarse diferencias significativas entre la tasa de eventos esperados según la ecuación de REGICOR y los observados durante el seguimiento de la cohorte (9). Hay que señalar que frente a la ecuación de REGICOR existe una tabla de riesgo realizada únicamente en población diabética (UKPDS) que, además de los factores de riesgo mayores, tiene en cuenta el tiempo de evolución de la diabetes y los valores de HbA1c. Sin embargo, estas tablas de riesgo no están validadas en nuestro medio (108).

4.1.4.2. Tratamiento hipolipemiante en diabetes

- ▶ **Estatinas:** atorvastatina es eficaz en disminuir eventos cardiovasculares, aunque no consigue aumentar la supervivencia en prevención primaria en pacientes diabéticos de 40 a 75 años con RC moderado-alto (109). No hay evidencias que demuestren beneficios superiores a los riesgos asociados al tratamiento con estatinas en diabéticos mayores de 75 años.
- ▶ **Fibratos:** en diabéticos tipo 2 con cifras de c-HDL bajas y TG ligeramente elevados, el fenofibrato 200mg/día disminuye los eventos cardiovasculares, aunque no muestra un aumento de supervivencia (110).

**RS de ECA
1++**

**ECA
1+**

Recomendación

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

4.1.5. Efectos adversos

Ver apartado 8 y 9

4.2. Tratamiento farmacológico en prevención secundaria

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

4.2.1. Cardiopatía isquémica

4.2.1.1 Cardiopatía isquémica

Las guías analizadas para la elaboración de este documento recomiendan el tratamiento con estatinas en todos los pacientes con enfermedad coronaria o equivalente coronario (ateroesclerosis no coronaria, aneurisma aórtico) (3-6). Incluso se señala, en algún caso, que el tratamiento debe comenzarse independientemente de las cifras de c-LDL, y que el objetivo del mismo debe ser conseguir cifras de c-LDL inferiores a 100 mg/dl en los pacientes de alto riesgo y a 70 mg/dl en los individuos de muy alto riesgo (111). Es necesario destacar que, para algunos autores, el inicio del tratamiento queda supeditado a la información previa al paciente sobre los beneficios y riesgos del tratamiento (4).

La evidencia sobre la que se asienta esta recomendación proviene de numerosas RS que han evaluado la eficacia de los distintos hipolipemiantes, y fundamentalmente de las estatinas en individuos con cardiopatía isquémica (61-63;99;112-119). Todas estas revisiones incluyen los 3 grandes ECA que se han realizado en prevención secundaria, utilizando dosis bajas-moderadas de estatinas en los que se demostraba la eficacia de estas en la disminución de la morbimortalidad CV en prevención secundaria (54;57;58), y los 2 ECA con mayor influencia realizados con fibratos (120;121). En los últimos años se han publicado, además, los resultados de otros 2 ECA (64;65) en los que se evalúa la eficacia de la terapia intensiva en estos pacientes frente a dosis moderadas, en base a los cuales algunas guías recomiendan la utilización de dosis altas de estatinas en los

GPC

pacientes de alto riesgo (59). Estos estudios presentan como variable de resultado principal una variable agregada, en función a la cual se calculó el tamaño muestral, por lo que, en el análisis individualizado de otras variables de resultado, puede suceder que los resultados no sean significativos por falta de potencia estadística.

Mortalidad

- ▶ **Estatinas:** en dosis bajas-moderadas han demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con cardiopatía isquémica estable a expensas de disminuir la mortalidad de origen coronario, sin que aumente la mortalidad de origen no vascular (61;99;118;119;122).
Dosis altas no han demostrado beneficio adicional (64;65;112). **ECA 1+**
- ▶ **Fibratos, resinas y ac. nicotínico:** no aumentan la supervivencia en pacientes con cardiopatía isquémica (122). **RS de ECA 1++**

Eventos coronarios e infarto no mortal

- ▶ **Estatinas:** producen una disminución de la incidencia de IAM no mortal en individuos con cardiopatía isquémica (99). **ECA 1+**
- ▶ **Fibratos:** en pacientes con cardiopatía isquémica, con cifras de c-HDL \leq 40 mg/dl y de c-LDL \leq 140mg/dl, 1200mg/d de gemfibrozilo disminuyen los eventos coronarios (IAMF e IAMNF) y los ACV mortales y no mortales (121). **ECA 1+**

Accidente cerebrovascular

El papel del colesterol y de las c-LDL como factor de riesgo del ACVA es controvertido (105;123;124). Varias RS han abordado este tema evaluando la eficacia de los hipolipemiantes en la prevención secundaria del ACVA. No obstante, hay que señalar que en todos los ECA incluidos en estas revisiones los ictus son una variable secundaria o forma parte de la variable agregada principal (61;99;113;116;118;125).

- ▶ **Estatinas:** en pacientes que tienen cardiopatía isquémica reducen los ACVA mortales y no mortales (61;64;65;99;113;116;118;125) . **RS de ECA 1++**
- ▶ **Fibratos:** los estudios presentan datos contradictorios (120;121).

Variables de resultado compuestas

- Estatinas.** La variable de resultado principal de los últimos ECA realizados con estatinas a dosis altas consiste en una variable agregada. En ambos estudios se muestra una mayor eficacia del tratamiento intensivo con estatinas (64;65). Sin embargo, el porcentaje de efectos adversos (8,1% vs.5,8%) y de abandonos (7,2 vs. 5,3%) es más elevado con altas dosis de estatinas (64). Estos datos coinciden con los del estudio IDEAL en el que se disminuye la dosis a la mitad al 13% de las personas que toman 80 mg de atorvastatina y en el que además otro 14% de pacientes abandonan el tratamiento (65).

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

4.2.1.2. Síndrome coronario agudo

Las guías seleccionadas recomiendan que en los individuos con síndrome coronario agudo se inicie de forma precoz el tratamiento con hipolipemiantes, debiéndose ajustar posteriormente la dosis si es preciso. Esta recomendación se refuerza por el hecho de que el inicio del tratamiento durante el ingreso hospitalario mejora la adherencia a la pauta terapéutica a largo plazo(3).

GPC

El tratamiento intensivo con estatinas en individuos con síndrome coronario agudo no ha demostrado disminuir los eventos coronarios ni a los 4 meses (114;126), ni tampoco a los 2 años de seguimiento (112;126) Sin embargo, produce una disminución de todas las causas de mortalidad y mortalidad CV a los 2 años de seguimiento (112;127)

RS de ECA
1++

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

4.2.2. Accidente cerebrovascular

Las estatinas disminuyen la incidencia de ACVA en individuos que tienen cardiopatía isquémica. Sin embargo, como ya se ha señalado, ninguno de los estudios en los que se evaluaba el ACVA como medida de resultado estaba diseñado específicamente con ese objetivo (61;99;113;116;117). Por otro lado, recientemente se ha publicado una revisión de 61 estudios observacionales que concluye que no encuentra una asociación independiente entre colesterol y mortalidad por ACVA, especialmente en individuos ancianos y con cifras elevadas de tensión arterial (105).

RS de cohortes
2++

En pacientes con ictus de origen aterotrombótico y sin cardiopatía isquémica, atorvastatina 80 mg produce mayor beneficio que placebo en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (muerte coronaria, infarto de miocardio no mortal y reanimación tras parada cardíaca) que en la reducción de ictus. Es importante saber que en estos pacientes se detectó una disminución de los ictus isquémicos pero un aumento de los hemorrágicos (128)

ECA
1++

Recomendación

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

4.2.3. Enfermedad arterial periférica

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

En individuos con enfermedad arterial periférica sintomática y comorbilidad asociada (diabetes, cardiopatía isquémica, ictus), la simvastatina 40 mg produce disminución del IAM no mortal y de las muertes de origen coronario. Este beneficio no es significativo en los pacientes con EAP sin otra patología asociada (129).

ECA
1+

Recomendación

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

4.2.4. Efectos adversos

Ver apartado 8 y 9.

4.3. Estatinas de elección

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

No todas las estatinas consiguen las mismas reducciones en las cifras de c-LDL, efecto que depende también de la dosis. Dosis moderadas de estatinas (atorvastatina 10 mg, lovastatina 40 mg y simvastatina 40 mg) reducen las cifras de colesterol en un 35% (63). Se ha observado que por las mañanas se produce una reducción de 0,22 mmol/l (8,5 mg/dl) menor en las cifras de c-LDL que la conseguida mediante la administración nocturna.

RS de ECA
1++

Reducciones absolutas en mmol/L, y relativas en las concentraciones de c-LDL. Modificado de Law y col. (63)

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

Llegados a este punto, el coste es un factor a tener en cuenta a la hora de seleccionar estatinas. Simvastatina tiene un coste de adquisición menor que otras estatinas (Anexo 16).

Coste envase de estatina a dosis equipotentes

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

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

Siguiendo este razonamiento, la guía SIGN recomienda simvastatina en caso de necesitar una estatina. En la situación particular de pacientes que estén en tratamiento con fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450, se podría utilizar pravastatina para evitar interacciones (4).

Por tanto, teniendo en cuenta las dosis de estatinas utilizadas en los ECA de prevención primaria y secundaria (Anexo 12, 13 y 14) y a las reducciones conseguidas en las cifras de c-LDL se consideran dosis moderadas de estatinas simvastatina 40 mg, atorvastatina 10-20 mg, pravastatina 40 mg y fluvastatina 40-80 mg.

5. Tratamiento de la hipertrigliceridemia

PREGUNTA PARA RESPONDER

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

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

La causa más frecuente de hipertrigliceridemia son las HTG secundarias. La hiperquilomicronemia familiar por déficit de lipoproteinlipasa o ApoC-II es una causa rara de hipertrigliceridemia.

Excepto para el riesgo de pancreatitis que supone unos valores altos de TG, no se ha establecido con precisión cuál es el abordaje más correcto de la HTG, de manera que las diferentes guías y documentos de expertos difieren en su abordaje. Teniendo en cuenta tanto las recomendaciones de las guías como las consideraciones antes expuestas, se recomienda la siguiente pauta de tratamiento:

- 1. Ante niveles de TG por encima de 500 mg/dl** se debe iniciar tratamiento con cambios en el estilo de vida: reducción del peso, ejercicio de intensidad moderada, abandono del consumo de alcohol y hábito tabáquico y dieta baja en grasas. Generalmente, el tratamiento mediante el cambio en los estilos de vida provoca una reducción muy importante de los TG (130). El consumo de 2-3 gr/día de omega-3 podría ayudar en la reducción de los TG. Si no se obtiene respuesta con los cambios en el estilo de vida, debe iniciarse el tratamiento con un fibrato para reducir el riesgo de pancreatitis (131).

Debe tenerse en cuenta que el riesgo de pancreatitis aumenta de forma importante en presencia de valores de TG por encima de 1000mg/dl, siendo este riesgo muy alto a

partir de valores superiores a 1700-1800 mg/dl (132). Esta situación es debida sobre todo a la presencia de quilomicrones en plasma.

Cuando los niveles de TG son superiores a 1000 mg/dl se debe establecer una dieta baja en grasas reduciendo el consumo a un 10-15% del consumo total de energía, aumento de la actividad física, cese del consumo de alcohol y comenzar el tratamiento con fibratos (131;133) . Deben evitarse, así mismo, los fármacos que pueden aumentar los TG (estrógenos, furosemida, isotretionina, tamoxifeno, beta-bloqueantes).

En el caso de HTG severas en pacientes con Hiperquilomicronemia familiar debido a déficit de lipoprotein lipasa o ApoC-II, además de la restricción en grasas (10-15%), pueden darse TG de cadena media como aporte suplementario de calorías en forma de grasas (134).

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

- 2. Cuando los niveles de TG se sitúan entre 200 y 499 mg/dl con un riesgo coronario menor del 10%**, el tratamiento debe consistir en cambios en el estilo de vida: reducción de peso y aumento de la actividad física, abandono del hábito tabáquico, eliminación o reducción de la ingesta de alcohol a menos de 30 g/día, reducción del consumo de grasa saturada que debe reemplazarse por grasa mono o poliinsaturada. No hay pruebas de que el tratamiento de la HTG aislada en ausencia de otros factores de riesgo sirva para prevenir el riesgo de eventos coronarios (27).
- 3. Sin embargo, cuando los niveles de TG se sitúan en esos mismos niveles (200-499 mg/dl) pero se acompañan de un RC >20%**, además de los cambios en el estilo de vida citados anteriormente, hay que tener en cuenta que se trata de pacientes con otros factores de riesgo asociados: niveles de c-HDL bajos, hipertensión arterial, diabetes, obesidad y tabaquismo, sobre los que es necesario actuar siendo recomendable iniciar en este escenario el tratamiento con estatinas para disminuir el riesgo coronario.
- 4. Con niveles de TG entre 200 y 499 mg/dl y un RC entre el 10 y el 20%**, se debe insistir en los cambios de estilo de vida y valorar la necesidad de tratamiento farmacológico a los 3 meses. En el caso de que el paciente sea diabético, se debe iniciar tratamiento con estatinas.
- 5. En el caso de pacientes con enfermedad coronaria y niveles de TG entre 200 y 499 mg/dl**, el tratamiento de elección son las estatinas. Si no se consigue la reducción mediante cambios en el estilo de vida y estatinas, se podría considerar el aumento de la dosis de estatinas o añadir un fibrato.

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

Recomendación

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

6. Tratamiento de pacientes con descenso aislado de colesterol HDL

PREGUNTA PARA RESPONDER

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

Los estudios poblacionales han puesto de manifiesto que el c-HDL es un predictor inverso de enfermedad coronaria (135;136). Sin embargo, el riesgo de morir por enfermedad cardiovascular atribuible a niveles de c-HDL bajos en personas con CT normal en comparación con el riesgo que tienen las personas con niveles más altos de c-HDL y CT normal es relativamente pequeño, y además no se observan diferencias en la mortalidad total entre estos dos grupos de personas (137).

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 (86;101).

ECA
1+

Recomendación

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

7. Hiperlipidemia mixta

PREGUNTA PARA RESPONDER

► ¿Cómo tratar una hiperlipidemia mixta?

La hiperlipidemia mixta incluye individuos con cifras elevadas de colesterol y triglicéridos, asociadas en ocasiones a descensos de c-HDL. Aunque, como es lógico, debe descartarse la presencia de otros trastornos que se acompañan de hiperlipidemia mixta, entre sus posibles causas cabe destacar la hiperlipidemia familiar combinada de carácter hereditario, uno de los trastornos de las lipoproteínas más frecuentes en los pacientes que han tenido una cardiopatía coronaria prematura (35;36)

Debido al mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura que acompaña a la forma hereditaria de estas alteraciones lipídicas y a un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular en los familiares de primer grado, antes de iniciar el tratamiento es necesario realizar una historia de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y/o de alteraciones lipídicas. Si fueran positivas estos pacientes pueden considerarse como pacientes con alto riesgo cardiovascular (35).

No hay ECA con estatinas ni fibratos realizados en población con hiperlipidemia mixta que valoren resultados como mortalidad y eventos cardiovasculares.

**Estudios
cohortes
2+**

Recomendación

- ✓ Debido al mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura de las formas hereditarias de la hiperlipidemia mixta, antes de iniciar el tratamiento se debería realizar una historia de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y de alteraciones lipídicas. Si fueran positivas estos pacientes pueden considerarse de alto riesgo cardiovascular.
- ✓ Ante paciente con hiperlipidemia mixta que no refiere antecedentes familiares, en prevención primaria se debe calcular el riesgo coronario según la ecuación del proyecto REGICOR. El objetivo fundamental del tratamiento debe ser reducir el riesgo coronario.

8. Indicaciones del tratamiento farmacológico combinado

PREGUNTA PARA RESPONDER

► ¿Cuáles son las indicaciones del tratamiento hipolipemiente combinado?

Terapia combinada de estatina y fibrato

La terapia combinada de estatina más fibrato mejora el perfil lipídico en comparación con ambos fármacos en monoterapia (138-141).

ECA
1+

No hay ECA que hayan evaluado el efecto de la terapia combinada de estatina más fibrato en la reducción de eventos cardiovasculares.

La combinación de estatina con fibratos se asocia a un mayor riesgo de aparición de rabdomiolisis en comparación con estatinas en monoterapia (45;142).

Revisión de estudios observacionales
3

Fenofibrato en combinación con estatina se asocia a un menor riesgo de rabdomiolisis que gemfibrozilo (143;144).

Terapia combinada de estatina y resina

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

La asociación de estatina y resina en dosis bajas produce la misma reducción de los niveles de c-LDL que dosis altas de cada una de ellas por separado (145;145)

ECA
1+

Los resultados de los estudios no son concordantes en cuanto a la tolerancia de esta asociación.

Terapia combinada estatina y ezetimiba

Ezetimiba es una molécula de reciente introducción, inhibidora de la absorción de colesterol a nivel intestinal, que en las guías seleccionadas es considerada como

una medicación que asociada a estatinas, puede ayudar en la disminución de c-LDL en pacientes en los que es difícil conseguir una reducción adecuada con dosis altas de estatinas, o en aquellos que son intolerantes a altas dosis de estatinas. También se considera su utilización en el tratamiento de hiperlipemias genéticas severas.

La asociación de estatina y ezetimiba consigue reducciones del 13 al 25% en las cifras de c-LDL. El tiempo máximo de seguimiento de estos estudios es de 12 semanas. No se han evaluado resultados clínicos (146-158).

ECA
1+

No se conoce el perfil de seguridad a largo plazo de la asociación ezetimiba y estatina. En el único estudio realizado a 48 semanas no se observan efectos adversos importantes.

ECA
1+

Terapia combinada de ezetimiba y fibrato

En estudios a corto plazo (12 semanas), la asociación de fibrato y ezetimiba consigue una reducción adicional del c-LDL del 14-15% y del 12-14% en no-HDL en comparación con fenofibrato en monoterapia (159) .

ECA
1+

No se conoce el perfil de seguridad a largo plazo de la asociación ezetimiba y fibrato. En un estudio realizado a 48 semanas, hubo un 16,1% y 13,8% de efectos adversos en el grupo de fenofibrato y fenofibrato/ezetimiba respectivamente (159).

Recomendación	
✓	En los pacientes en los que es necesaria la combinación de 2 fármacos se pueden asociar estatinas y resinas de intercambio iónico en dosis bajas y en caso de intolerancia a las mismas ezetimiba.
D	Cuando sea necesaria la combinación de estatinas con fibratos, se recomienda la utilización de fenofibrato.
✓	Se valorará el tratamiento combinado en : <ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemias familiares en las que no se consiguen controles adecuados con un fármaco. • Circunstancialmente en pacientes con hiperlipidemias mixtas de origen familiar.

9. Efectos adversos del tratamiento farmacológico

9.1 Estatinas

Las estatinas a dosis bajas-moderadas han demostrado ser fármacos seguros con efectos adversos escasos y de poca gravedad (45;61;160-162). Las dosis altas de estatinas están asociadas a mayor número de efectos adversos, que aunque en la mayoría de los casos no son graves, provocan un aumento en el abandono del tratamiento (163).

RS de ECA
1++

Algunos de los efectos adversos detectados son:

▶ **Mialgia:** es un efecto raramente informado en los ECA con una tasa de incidencia del 1% al 5%. Sin embargo, puede suponer hasta un 25% de todos los efectos adversos relacionados con el uso de estatinas (161). La aparición de mialgia obliga a la determinación de la CPK y a la valoración de daño renal (PD Thompson Am J Cardiol 2006;97:69C-76C) (49).

RS de ECA
1++

Panel de expertos
4

▶ **Elevación de enzimas hepáticas y fallo hepático:** aproximadamente en el 1% de los pacientes se puede detectar un aumento por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (45;46;162;164).

RS de ECA
1++

▶ Sin embargo, el riesgo de fallo hepático atribuible a estatinas es de 0,5/100.000 personas-año, incidencia no mayor que el riesgo de fallo hepático de la población general que no toma estatinas (45;46).

RS de cohortes
2+

▶ **Rabdomiolisis:** correspondería a una forma severa de afectación muscular con elevación de CPK por encima de 10 veces del límite superior de la normalidad asociada a afectación renal. En los casos de rabdomiolisis asociados al uso de alguna estatina, el 60% de los pacientes estaban tomando concomitantemente algún medicamento que inhibía la isoenzima CYP3A4 de la vía de metabolización de estas estatinas (diltiazem, verapamilo, inhibidores de la proteasa como ritonavir, ciclosporina, macrólidos, antifúngicos azólicos) (45;61;142;161;165).

Estudios de series de casos
3

▶ **Riesgo de cáncer:** el tratamiento con estatinas no se asocia a una mayor incidencia de cáncer en población general. No obstante, en personas > 75 años podría haber un aumento del riesgo (166-169).

RS de ECA
1++

9.2. Fibratos

Aunque los fibratos pueden ocasionar efectos adversos serios, generalmente son fármacos bien tolerados.

Los más frecuentes:

- ▶ **Función renal:** se ha documentado una elevación de las cifras de creatinina sin que haya afectación en el filtrado glomerular, por ello, en pacientes en tratamiento con fibratos y elevaciones de los niveles de creatinina, deberían descartarse otras causas antes de suspender los fibratos (110;170-172).

ECA
1+

- El gemfibrozilo es el fibrato que menos alteraciones produce en el filtrado glomerular de los pacientes con insuficiencia renal (173).

Revisión de series de casos
3
- ▶ **Colelitiasis:** sólo el clofibrato ha mostrado estar asociado a un aumento de colelitiasis y colecistectomía (174).

ECA
1+
- ▶ **Miopatía:** también se ha asociado a los fibratos, tanto en monoterapia como asociados a estatinas con un mayor riesgo de miopatía, aunque la presentación de este problema es muy poco frecuente. En cualquier caso, los fibratos en monoterapia se asocian a un riesgo de miopatía 5,5 veces mayor que el asociado a las estatinas en monoterapia (175).

Estudio de cohortes
2+
- ▶ **Mortalidad:** algunos estudios, especialmente en aquellos que han utilizado clofibrato se ha observado un aumento de la mortalidad cardiovascular y total (98). No se ha observado, sin embargo, diferencias significativas en la mortalidad total en otros estudios realizados con gemfibrozilo, fenofibrato o bezafibrato entre el grupo activo y el grupo placebo (97;110;120;121).

ECA
1+

Recomendación

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

9.3 Resinas

Los efectos adversos más frecuentes de las resinas son las alteraciones gastrointestinales, sobre todo estreñimiento y pirosis (100;176).

ECA
1+

Las resinas pueden interferir en la absorción de determinados fármacos. (diuréticos tiazídicos, furosemida, espironolactona, diltiazem antidepresivos tricíclicos, corticoides, digoxina, raloxifeno, loperamida y vitamina K) (176-181).

Series de casos
3

9.4. Ezetimiba

El corto período de seguimiento de los estudios no permite conocer el perfil de seguridad a largo plazo.(182;183)

Recomendación

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

9.4. Niacina

Los efectos adversos más frecuentes de niacina son los sofocos, aunque también provocan alteraciones gastrointestinales, reacciones cutáneas y síntomas musculares (101;184)

RS de ECA
1++

10. Valoración inicial y seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

Recomendación

- | | |
|----------|--|
| D | Antes del inicio del tratamiento farmacológico se recomienda realizar dos determinaciones del perfil lipídico. Tras tratamiento farmacológico, se recomienda un primer control a las 8-12 semanas y luego anualmente, con valoración del riesgo coronario anual en prevención primaria. En prevención secundaria, una vez conseguido el control adecuado, una vez al año. |
| D | Antes del inicio del tratamiento con estatinas deben determinarse los valores de ALT/GPT y AST/GOT. Si sus valores están elevados, se recomienda investigar la causa antes del comienzo del tratamiento. |
| D | En los pacientes que comiencen tratamiento con estatinas o fibratos, debe considerarse la determinación de los valores de CK 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 CK es mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas. |
| B | No es necesario realizar determinación de la CPK antes de iniciar el tratamiento con estatinas o fibratos en pacientes asintomáticos. |
| D | Previamente al inicio del tratamiento con fibratos debe determinarse los valores de GOT, GPT, creatinina y valorar la presencia de colelitiasis. |

10.1. Periodicidad de pruebas analíticas en el tratamiento farmacológico

10.1.2. Estatinas

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

10.1.3. Fibratos

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

11. Criterios de derivación

Recomendación



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

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

12. Hipercolesterolemia en niños

PREGUNTAS PARA RESPONDER

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

12.1. Cribado

La comprobación de que la arteriosclerosis comienza en edades tempranas y la posible tendencia a mantener los niveles lipídicos de la infancia en el mismo rango o percentil durante la vida adulta hace atractiva la idea de recomendar un cribado en edades tempranas (185).

No existen estudios disponibles sobre la eficacia del cribado del colesterol en niños y adolescentes en retrasar el comienzo y reducir la incidencia de eventos coronarios en la edad adulta (186).

RS de ECA
1++

El cribado selectivo (niños con antecedentes familiares de primer grado con enfermedad CV temprana o colesterol >240 mg/dl) comparado con el cribado poblacional no ofrece beneficios importantes para el diagnóstico de la dislipemia (187).

Prueba diagnóstica
IV

No existen estudios que establezcan la edad óptima para el cribado del colesterol en la infancia y adolescencia.

Recomendación

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

12.2. Niveles y cifras objetivo

Los niveles de colesterol total y c-LDL varían entre las diferentes cohortes dependiendo de situación geográfica, edad y sexo.(186).

**Estudios
descriptivos
3**

Harían falta estudios poblacionales para cada territorio para poder determinar los valores lipídicos de la población infantil y adolescente que se encuentran dentro de la normalidad, ya que los niveles sanguíneos de colesterol varían geográficamente.

12.3. Tratamiento

No hay evidencia de que el tratamiento dietético en población general infantil reduzca los niveles de CT y c-LDL (188).

**ECA
1+**

No se conoce el efecto de la dieta reductora de colesterol sobre el colesterol total en los niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar (189).

**RS de ECA
1++**

Las estatinas reducen el CT y c-LDL en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar (190).

**RS de ECA
1++**

No se conoce el efecto a largo plazo del tratamiento con estatinas sobre el crecimiento, maduración sexual, función hepática y muscular en los niños.

No hay evidencia sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia monogénica.

Recomendación

D

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

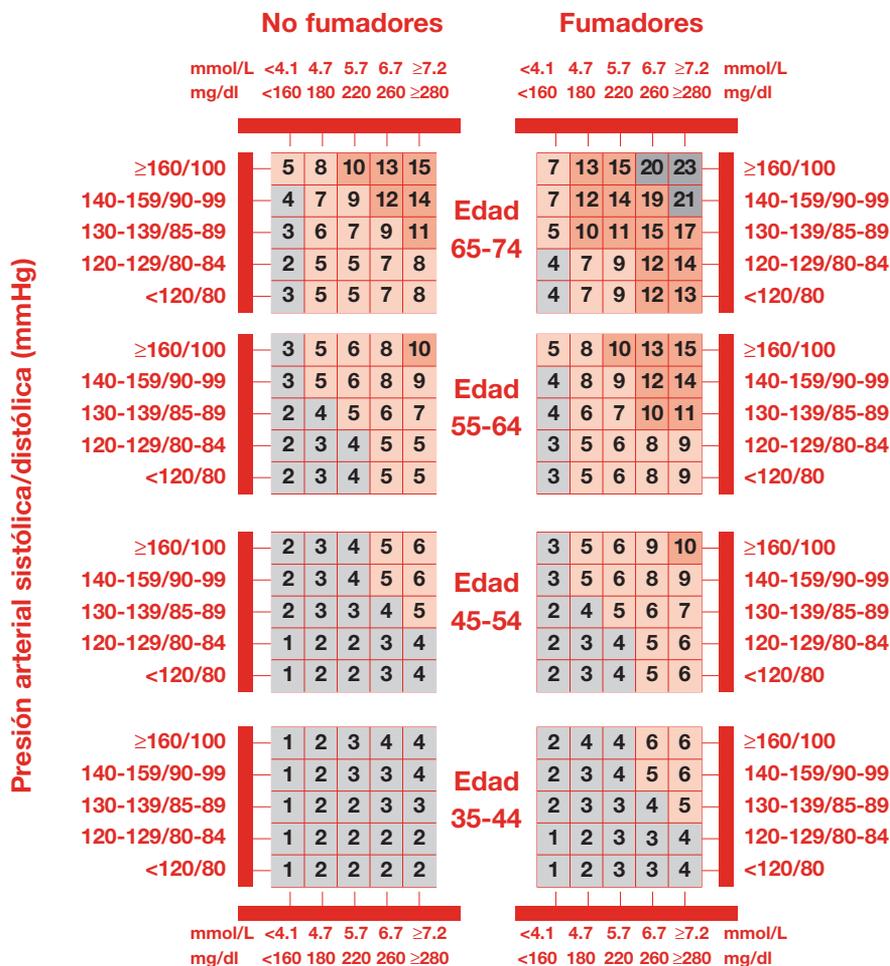
The background is a solid red color. Overlaid on this are several large, semi-transparent geometric shapes in a lighter shade of red or orange. These shapes include a large circle on the right side, a large square on the left side, and several other irregular polygons and curved shapes scattered across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

ANEXOS

1. Tablas de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario

Tablas de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario en hombres

HOMBRES



Colesterol

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

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

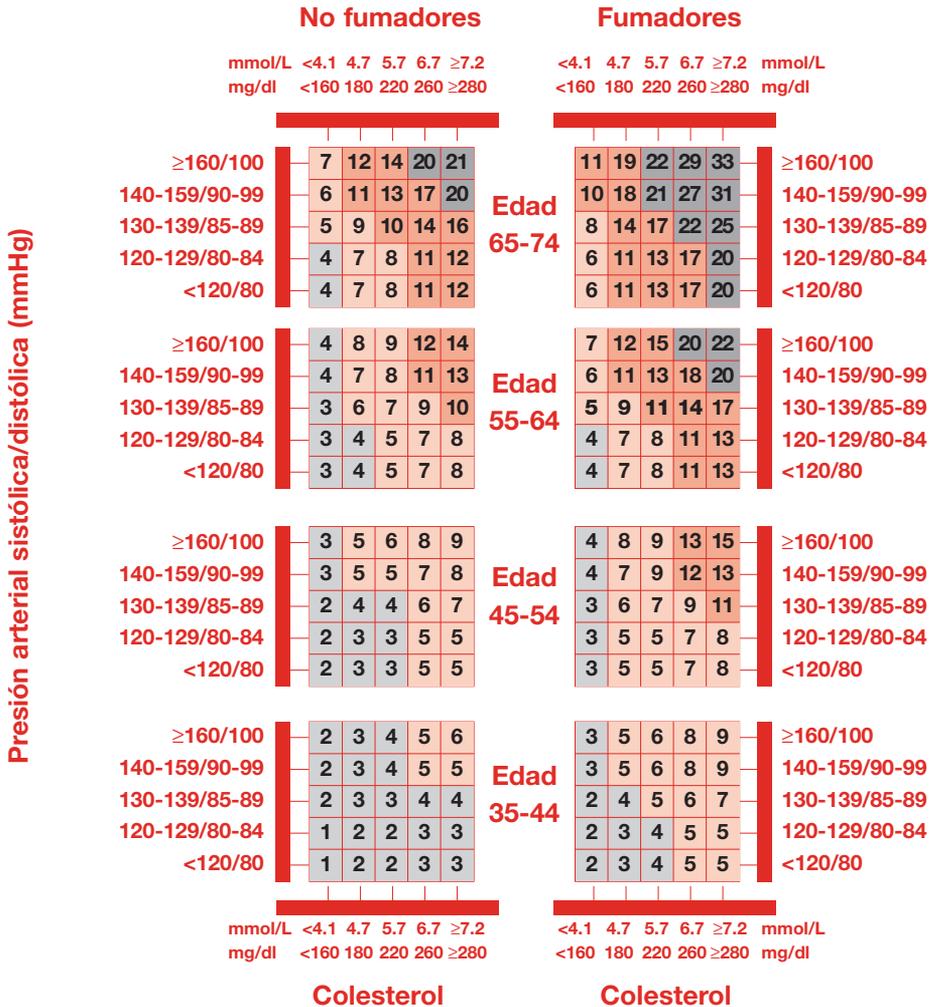
Colesterol

Riesgo a 10 años

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

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

HOMBRES DIABÉTICOS



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

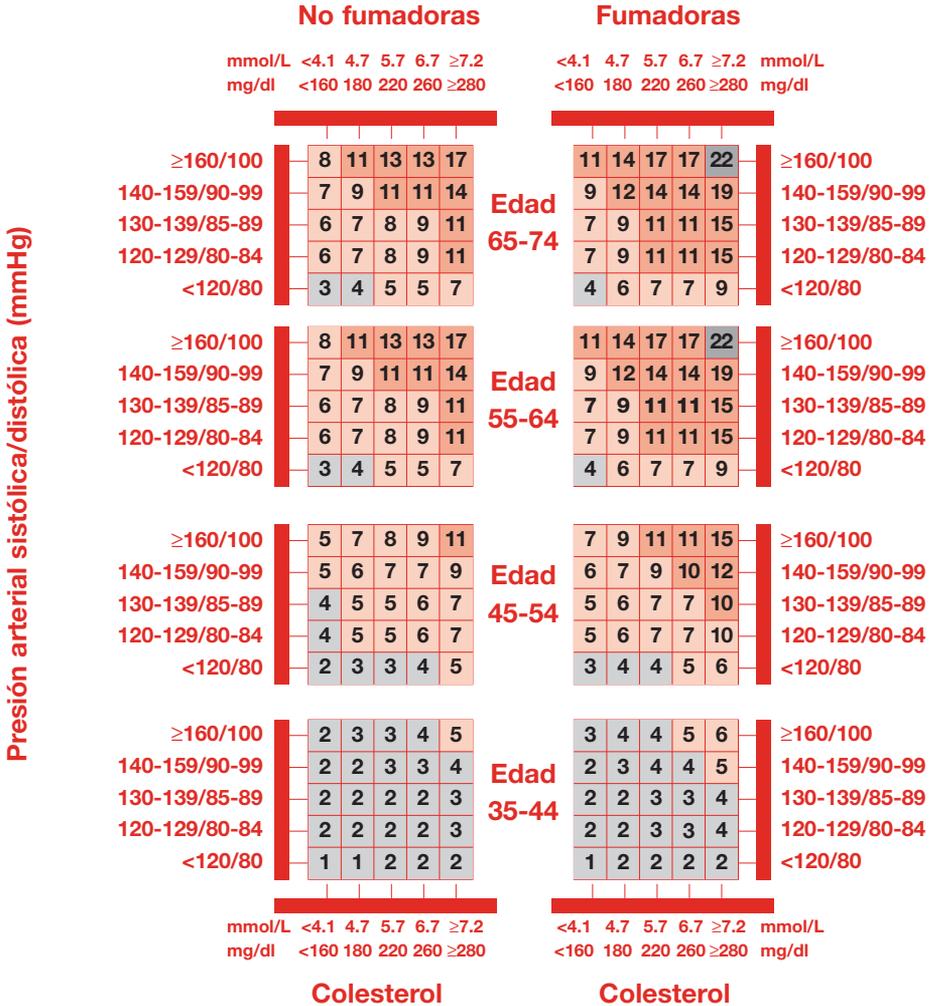
Si el colesterol de HDL > 60 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 0,5

Riesgo a 10 años

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

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

MUJERES DIABÉTICAS



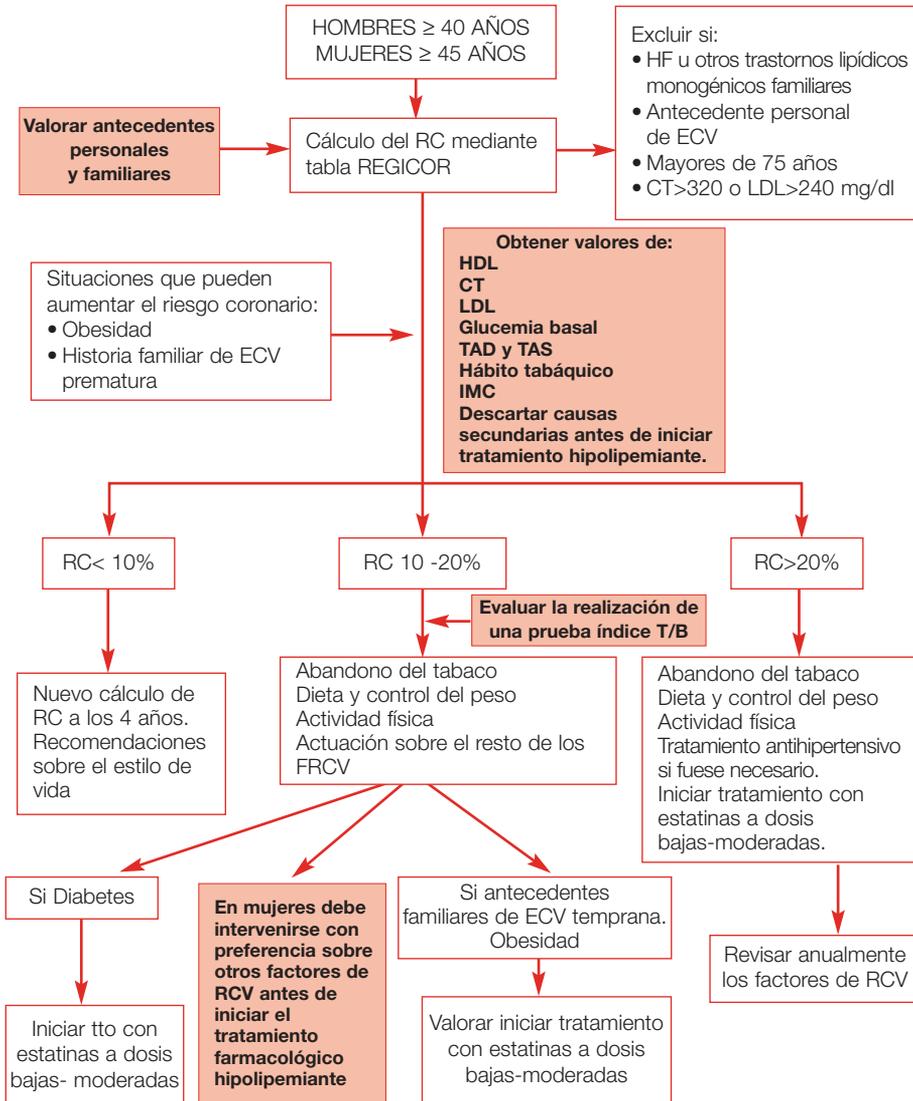
Si el colesterol de HDL < 35 mg/dl, el riesgo real ≈ riesgo x 1,5

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

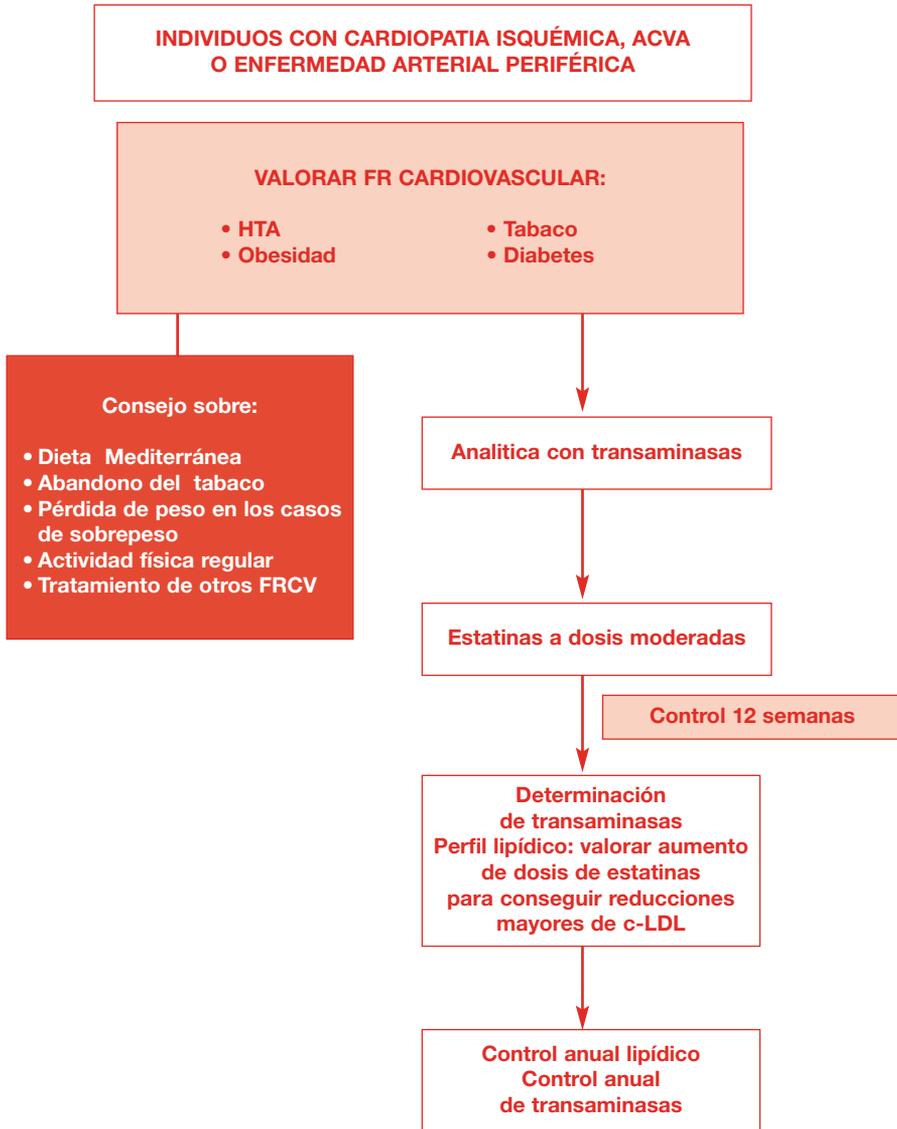
Riesgo a 10 años

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

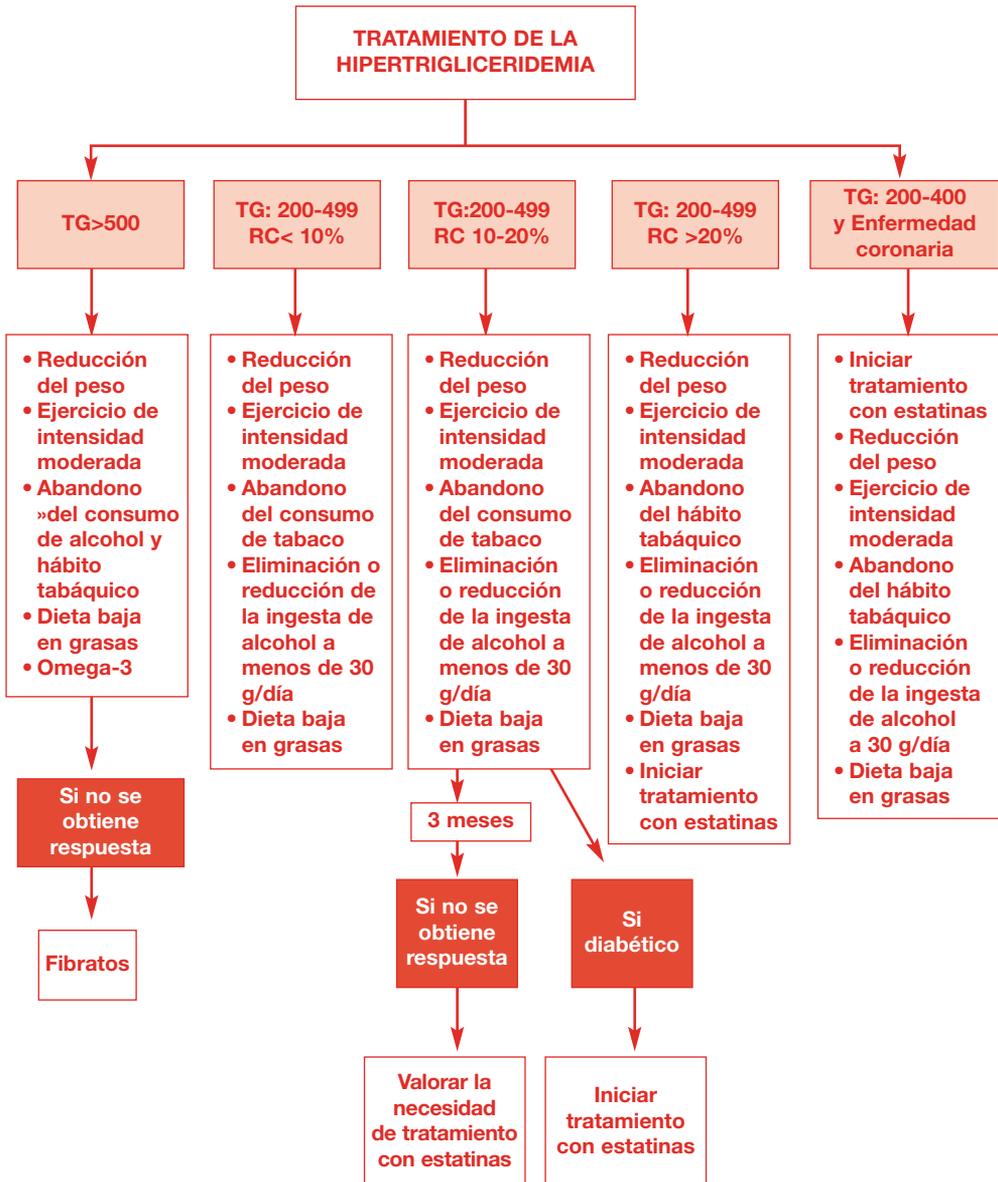
2. Algoritmo de atención en prevención primaria



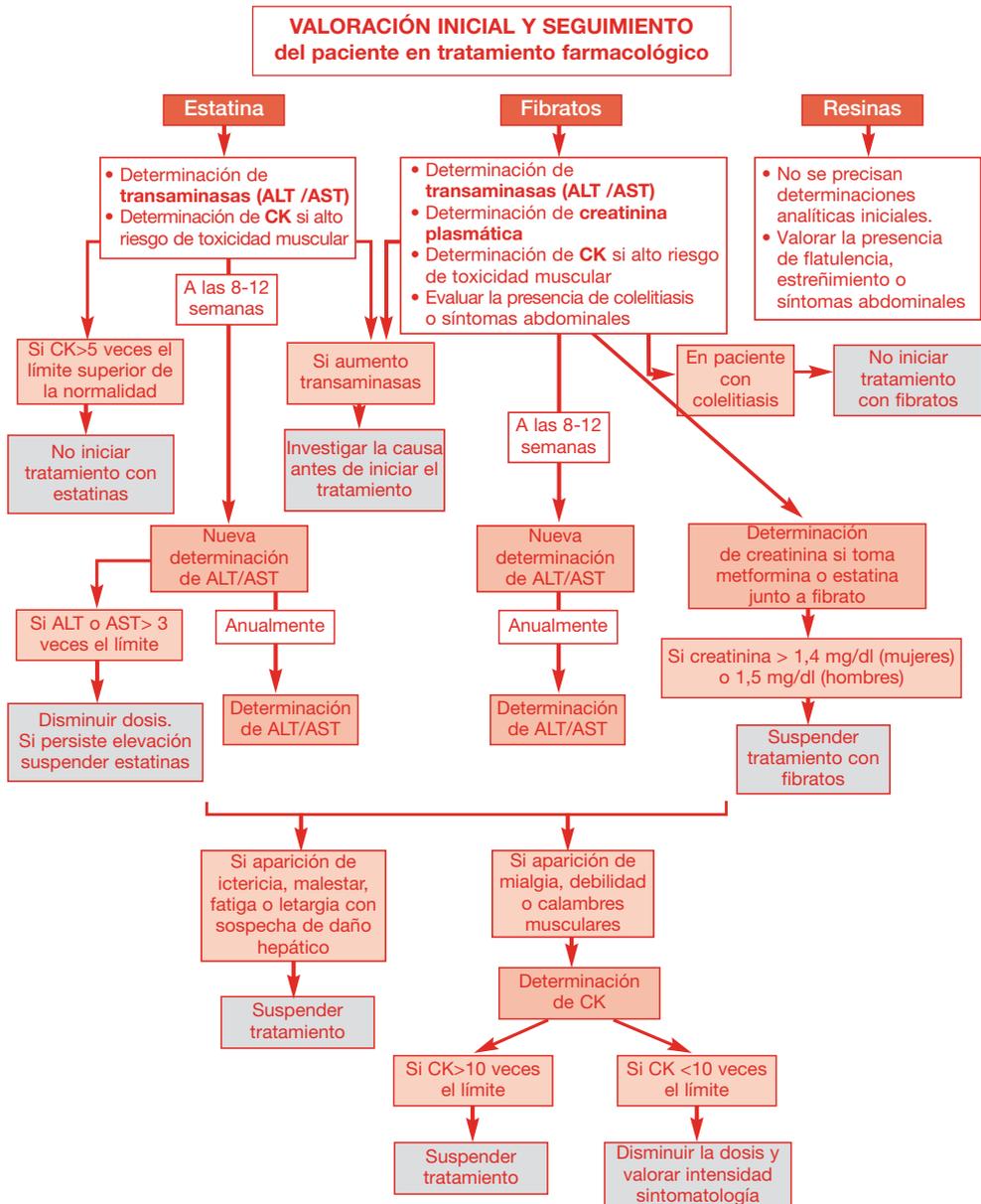
3. Algoritmo de atención en prevención secundaria



4. Algoritmo de atención de la hipertrigliceridemia



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



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

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

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

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

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

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

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

7. Dieta mediterránea: consejos para los pacientes

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

EJEMPLOS DE DIETAS:

DÍA 1

Desayuno

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

Media mañana

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

Comida

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

Merienda

- ▶ Un yogur

Cena

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

DÍA 2

Desayuno

- ▶ El mismo

Almuerzo

- ▶ Una pieza de fruta

Comida

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

Merienda

- ▶ Una pieza de fruta

Cena

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

8. Consejos para perder peso: dieta y ejercicio

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

9. Consejos para elaborar comida rápida y sana

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

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

10. Alimentos enriquecidos con componentes funcionales

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

(Continúa)

Alimentos enriquecidos con componentes funcionales (Continuación)

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

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

11. Contenido en omega-3 de pescados y crustáceos

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

Referencia: USDA Nutrient Database for Standard Reference

12. Tabla de ensayos clínicos en prevención primaria

	HHS (97)	WOSCOP (191)	AFCAPS (29)
Edad	40-55 años	45-64 años Varones	45 – 73 (V) 55 – 73 (M)
Fármaco	Gemfibrozil 1200 mg	Pravastatina 40mg	Lovastatina 20-40mg
Duración(años)	5	4,8	5,2
Características			
>65 años	0	0	21,4
HTA(%)	14	-	-
Diabetes Mellitus(%)	2,6	1	2,3
Fumadores(%)	36	44	12%
CT mg/dl	270	272	221
LDL mg/dl	189	192	150
Variable principal	IM fatal y no fatal y muerte coronaria	IMNF y muerte coronaria	IAMF y NF, angina inestable, muerte súbita
RR	0,66(0,47-0,92)	0,70(0,58-0,84)	0,63(0,50-0,79)
RRR	34(8-52,7)	31(14-43)	37(20-49)
NNT	72	45	50
Mortalidad total			
RR	1,06(0,70-1,61)	0,78(0,60-1)	0,96(0,71 a 1,31)
RRR	-	-	-
NNT	-	-	-
Mortalidad cardiovascular			
RR	0,95(0,53-1,69)	0,68(0,49-0,98)	0,68 (0,37 -1,26)
RRR	-	32%(3-53)	-
NNT	-	143	-
Mortalidad coronaria			
RR	0,73(0,37-1,45)	0,73(0,48-1,10)	0,73(0,34 a 1,59)
RRR	-	-	-
NNT	-	-	-
Mortalidad no cardiovascular			
RR	1,20 (0,65-2,19)	0,89 (0,68-1,28)	1,21(0,84-1,74)
RRR	-	-	-
NNT	-	-	-
Episodios coronarios mayores			
RR	0,66(0,47-0,92)	0,70(0,58-0,84)	0,63(0,50-0,79).
RRR	34(8-52,7)	30(15,6-42)	37(20,5-49)
NNT	72	45	50
Ictus fatal y no fatal			
RR	1,48(0,42 - 5,25)	0,90(0,61-1,34)	-
RRR	-	-	-
NNT	-	-	-

	ALLHAT (33)	PROSPER (32)	ASCOT-LLAT (31)	MEGA (30)
	>55 años	70-82 años	40-79 años	40-70 años
	Pravastatina 40 mg	Pravastatina 40 mg	Atorvastatina 10 mg	Pravastatina 10-20 mg
	4,8	3,2		5,3
	55,1 - 35 23% 224 146	100 - 19 27 219 146	63,9%(>60años) - 24,5 - 212 131	42 21 20 242 156
	Mortalidad por cualquier causa 0,99 (0,89-1,11) - -	Muerte coronaria, IMNF, ACV fatal y no fatal 0,94(0,78 - 1,14) - -	IMNF y enf. coronaria fatal 0,64 (0,50-0,83) 35,5(17,2-49,5) 95	Muerte coronaria, IMNF, angina y revascularización - - -
	0,99 (0,89-1,11) - -	- - -	0,87(0,71-1,06) - -	0,72(0,51-1,01) - -
	0,99 (0,84-1,16) - -	- - -	0,90(0,66-1,23) - -	0,63(0,30-1,33) - -
	0,99 (0,80-1,24) - -	- - -	- - -	- - -
	1,01 (0,86-1,18) - -	- - -	0,85(0,66-1,09) - -	0,74(0,50-1,09) - -
	0,91(0,79-1,04) - -	0,91(0,72 a 1,14) - -	0,71(0,59-0,86) 28,4(13,5-40,7) 74	0,67(0,49-0,91) 33 (8,9-50,7) 119
	0,91 (0,75-1,09) - -	1,03 (0,73 a 1,45) - -	0,73(0,56-0,96) 26,9(4,1-44,2) 158	0,83(0,57-1,21) - -

13. Tabla de ensayos clínicos en prevención secundaria

	4S (54)	CARE (57)	LIPID (58)	HPS (55)
Edad	35-70	21-75	31-75	40-80
Fármaco	Simvastatina 20-40mg	Pravastatina 40mg	Pravastatina 40 mg	Simvastatina 40mg
Duración (años)	5,4	5	6,1	5
CT(mg/dl)	261	209±17	218	227
c-LDL(mg/dl)	188,3	139±15	150	131
c-HDL(mg/dl)	46	39±9	36	40,9
Triglicéridos (mg/dl)	133,7	155±61	138	123,9
Cardiopatía isquémica(%)	100	100	100	65
ACVA(%)	-	-	4	15,9
HTA(%)	25	43	42	-
Diabetes(%)	4	15	9	29
Fumador(%)	27	21	10	-
Variable principal	Mortalidad global	Enfermedad coronaria mortal e IAM sintomática	Muerte por enfermedad cardiovascular	Eventos cardiovasculares mayores
RR	0,7(0,59-0,85)	0,77(0,65-0,91)	0,77(0,66-0,89)	0,76(0,72-0,81)
RRR	-	24(9-36)	23,2(11-33,8)	-
NNT	31(20-63)	34(21-100)	52(34-125)	18(15-23)
Mortalidad total				
RR	0,7(0,59-0,85)	-	0,78(0,7-0,88)	0,87(0,81-0,94)
RRR	28,8(14,7-40,6)	-	22(13-31)	-
NNT	31(20-63)	-	34(23-59)	57(37-124)
Mortalidad cardiovascular				
RR	-	-	0,76(0,67-0,87)	0,83(0,75-0,91)
RRR	-	-	-	-
NNT	-	-	44(30-91)	65(44-130)
Mortalidad coronaria				
RR	0,58(0,46-0,73)	0,81(0,62-1,05)	-	-
RRR	41,2(26,2-53,1)	-	-	-
NNT	29(20-50)	-	-	-
Mortalidad no cardiovascular				
RR	-	-	0,83(0,68-1,02)	0,95(0,85-1,07)
RRR	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-
Episodios coronarios mayores				
RR	0,69(0,62-0,77)	-	0,72(0,63-0,83)	0,73(0,67-0,79)
RRR	30,6(22,7-37,7)	-	27,6(17,2-36,7)	-
NNT	12(10-17)	-	36(25-59)	32(25-45)
Ictus fatal y no fatal				
RR	0,64(0,47-0,88)	0,69(0,49-0,97)	0,83(0,68-1,01)	0,75(0,66-0,85)
RRR	35,7(11,8-53,2)	31(3-52)	-	-
NNT	66(39-250)	87(46-1000)	-	73(51-129)

	TNT (64)	IDEAL (65)	VA-HIT (121)	BIP (120)
	35-75	<80	<74	45-74
	Atorvastatina 80 mg	Atorvastatina 80mg	Gemfibrozilo 600mg/12h	Bezafibrato 400 mg
	4,9	4,8	5,1	6,2
	175±24	196	175	212±17
	98±18	121,5	112	148±17
	47±11	46	32	34,6±5,5
	151±72	149	160	145±51
	100	100	100	100
	5,2	8,5		1,1
	54,2	33	57%	32,4
	15	12,1	25%	10
	13,4	21,2	19%	11,8
	Evento CV mayor 0,78(0,69-0,89) 20,6(10,5-29,6) 45(30-91)	Muerte coronaria, IMNF, angina y revascularización 0,89(0,78-1,01)	IAM mortal y no mortal 0,8(0,68-0,94) 22(7-35) 23(14-77)	IAM mortal y no mortal y muerte súbita 1,1(0,93-1,31) -
	1,01(0,85-1,19) -	0,98(0,85-1,13) -	0,9(0,76-1,08) -	1,06(0,86-1,31) -
	0,8(0,61-1,03) -	1,03(0,85-1,24) -	0,79(0,61-1,02) -	1,08(0,82-1,44) -
	- 85(54-197)	-	-	-
	- - -	- - -	- - -	1,04(0,74-1,45) - -
	0,8(0,69-0,92) - 68(38-168)	0,84(0,76-0,91) - 28(19-50)	0,8(0,68-0,94) -	- - 23(14-77)
	0,75(0,59-0,96) -	0,87(0,7-1,08) -	0,76(0,55-1,07) -	0,94(0,69-1,28) -

14. Tabla de ensayos clínicos en diabetes

	FIELD (110)	ASPEN* (192)	CARDS (109)	HPS (193)	ASCOT-LLA (194)
Edad	50-75	40-75	40-75	40-80	
Fármaco	Fenofibrato	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg	Simvastatina 40 mg	Atorvastatina 10 mg
Duración (años)	5	4	3,9	5	3,3
CT(mg/dl)	194	195±31	206,9±31,7	220,4±39,8	204,9±31
c-LDL(mg/dl)	108	114±26	116,8±27	123,7±31,7	127,6±27
c-HDL(mg/dl)	42,5	48±14	55±13,1	41±13,9	46,4±11,6
Triglicéridos (mg/dl)	153	145(99-205)	147,8±	203,5±140,7	168,1±88,4
Cardiopatía isquémica (%)	17	0	0	33	-
ACVA(%)	4	4	0	18**	7,4
HTA(%)	141/82**	52	84	40	165/92,9**
Fumador(%)	9	12	23	13	20,4
Variable principal	Eventos coronarios	Muerte cardiovascular (IAM mortal, ACVA mortal, muerte súbita, fallo cardíaco, arritmia), IAM no mortal, ACVA no mortal, revascularización, angina inestable	Evento coronario, revascularización y ACVA	Eventos vasculares mayores****	IAM mortal y no mortal
RR	0,89(0,75-1,05)	0,97(0,75-1,26)	0,63(0,48-0,83)	0,69(0,48-0,9)	0,84(0,55-1,29)
RRR			37(15,7-50,6)	31(10-52)	
NNT			32(20-77)	24(15,4-53,4)	
Mortalidad total					
RR	1,11(0,95-1,29)	-	0,73(0,52-1,01)	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-
Mortalidad cardiovascular					
RR	1,11(0,87-1,41)	1,25(0,69-2,26)	-	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-
Mortalidad coronaria					
RR	1,19(0,9-1,57)	-	-	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-
Mortalidad no cardiovascular					
RR	-	0,86(0,47-1,55)	-	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-
Episodios coronarios mayores					
RR	0,89(0,89-0,99)	0,81(0,5-1,33)	HR 0,69(0,45-0,91)	-	-
RRR	10,3(0,7-19)	-	-	-	-
NNT	70(36-1000)	-	37(15,7-50,6)	-	-
Ictus fatal y no fatal					
RR	0,90(0,73-1,12)	0,92(0,55-1,54)	HR 0,52(0,21-0,89)	-	-
RRR	-	-	-	-	-
NNT	-	-	-	-	-

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

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

15. Fármacos hipolipemiantes. Presentaciones comerciales

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

16. Costes de las estatinas

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

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. Año 2008

17. Fármacos hipolipemiantes:

Precauciones, contraindicaciones, interacciones y reacciones adversas

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

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

(Continúa)

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

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

Fuente: ficha técnica de los medicamentos y Stockley Alertas Interacciones

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

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

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

COLESTEROL TOTAL EN NIÑOS (mg/dl)

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

COLESTEROL TOTAL EN NIÑAS (mg/dl)

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

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

19. Glosario y Abreviaturas

Glosario

AGREE: iniciativa internacional para facilitar el diseño y evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica.

Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford: Centro para la Medicina Basada en la Evidencia, ubicado en Oxford (Reino Unido), cuyo objetivo es promover, dar soporte y facilitar los recursos necesarios para desarrollar la MBE.

Cochrane library: base de datos sobre efectividad producida por la colaboración Cochrane, compuesta entre otras por las revisiones sistemáticas originales de esta organización.

Coefficiente de Probabilidad (likelihood ratio): probabilidad de un resultado positivo en los enfermos dividido por la probabilidad de ese mismo resultado en no enfermos. El CP indica en qué medida el resultado del test apoya la presencia de la enfermedad (coeficiente de probabilidad mayor de 1) o su ausencia (coeficiente de probabilidad menor de 1).

DARE: base de datos formada por resúmenes de revisiones de alta calidad sobre efectividad de las intervenciones sanitarias, elaborada por NHS Centre for Reviews and Dissemination of York.

DDD: Dosis de mantenimiento promedio supuesta por día para un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos.

Embase: base de datos europea (holandesa) creada por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Especificidad: proporción o porcentaje de personas realmente sanas que tienen un resultado del test negativo.

Hazard Ratio (HR): medida de riesgo que característicamente involucra un tipo particular de análisis que mide “tiempo al evento” (por ejemplo, Kaplan-Meier análisis).

Intervalo de confianza (IC): intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocido exactamente) con un grado prefijado de seguridad o confianza. A menudo se habla de “intervalo de confianza al 95%” (o “límites de confianza al 95%”), lo que significa que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor en el 95% de los casos.

Medline: base de datos predominantemente clínica producida por la National Library of Medicine de EEUU, disponible en CD-Rom e Internet (PubMed).

Metaanálisis: técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios homogéneos (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios con más efectivos.

NICE: organismo que forma parte del NHS (“National Health Service” de Inglaterra). Su papel es proveer a médicos, pacientes y público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

Número necesario de pacientes a tratar (NNT/NNH): medida de la eficacia del tratamiento. Es el número de personas que se necesitaría tratar (NNT) con un tratamiento específico para producir, o evitar, un evento adicional. Del mismo modo, se define el número necesario de pacientes que hay que tratar para perjudicar a uno de ellos o “number needed to harm” (NNH) para evaluar los efectos indeseables. El NNT se calcula como $1/\text{RAR}$.

Odds Ratio (OR): medida de la eficacia de un tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Nótese que el efecto que se está midiendo puede ser adverso (muerte, discapacidad...) o deseable (dejar de fumar...).

Reducción Absoluta del riesgo (RAR): diferencia matemática entre los riesgos de desarrollar el evento en el grupo de tratamiento y en el de control.

Reducción relativa del riesgo (RRR): el cociente entre la reducción absoluta de riesgo y el riesgo en el grupo control.

Revisión Sistemática (RS): revisión sobre un tema claramente definido, para el cual se ha buscado de forma exhaustiva información que conteste a la pregunta de investigación. Por definición, es reproducible y exige identificar la información, valorarla de forma crítica y resumirla de acuerdo a unos criterios predeterminados.

Riesgo Relativo (RR): cociente entre la tasa de eventos en el grupo tratamiento y grupo control. Su valor sigue la misma interpretación que la OR.

Sensibilidad: proporción o porcentaje de pacientes realmente enfermos que tienen un resultado del test positivo, es decir, proporción de verdaderos positivos.

SIGN: agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia, así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

SMD (Diferencia de Medias Estandarizada): efecto de la medida de resultado cuando los estudios miden las diferencias en la misma escala.

Validez de una prueba: grado en el que los resultados de una prueba corresponden al fenómeno real que se mide.

Valor predictivo positivo (VPP): probabilidad de que la persona esté realmente enferma cuando el resultado del test es positivo.

Valor predictivo negativo (VPN): probabilidad de que la persona esté realmente sana cuando el resultado del test es negativo. Los valores predictivos además de la sensibilidad y especificidad dependen de la prevalencia de la prueba.

WMD (Diferencia de Medias Ponderada): efecto de la medida de resultado cuando los estudios miden las diferencias en diferentes escalas.

Este glosario está parcialmente basado en el glosario de CASPe (programa de habilidades en lectura crítica en España) en <http://www.redcaspe.org/homecaspe.asp>.

Abreviaturas

ACVA Accidente Cerebrovascular

AHA American Heart Association

AFCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

AGREE Appraisal of Guidelines Research and Evaluation

ALLHAT-LLT Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

AP Atención Primaria

ASCOT-LLA Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm

ASPEN Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoint in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

ATPIII Adult Treatment Panel III

BIP Bezafibrate Infarction Prevention

CAP Capsula

CAPV Comunidad Autónoma Vasca

CARDS Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

CARE Cholesterol and Recurrent Events

CETP Inhibidores de la enzima transferidora de ésteres de colesterol

COMP Comprimido

CPK Cratinfosfoquinasa

CP Coeficiente de probabilidad

CT Colesterol Total

CV Cardiovascular

c-HDL Colesterol High Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidad)

c-LDL Colesterol Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de baja densidad)

DARE Database of Abstracts of Reviews of Effects

DLC Duch Lipid Clinic Network

DDD Dosis diaria definida

DMO Densidad de Masa Osea

EAP Enfermedad Arterial Periférica

EC Enfermedad Coronaria

ECA Ensayo Clínico Aleatorio

ECV Enfermedad Cardiovascular

ED Estudios diagnósticos

ESCAV Encuesta Vasca de Salud

FIELD Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

GISSI-Prevention Grupo Italiano per lo Studio Della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico

GPC Guías de Práctica Clínica

HF Hipercolesterolemia Familiar

HHS Helsinki Heart Study

HPS Heart Protection Study

HTA Hipertensión Arterial

HTG Hipertrigliceridemia

HR Hazar Ratio

IAM Infarto Agudo de Miocardio

IAMF Infarto Agudo de miocardio Fatal

IAMNF Infarto Agudo de miocardio no Fatal

IC Intervalo de Confianza

ICSI Institute for Clinical Systems Improvement

IDEAL Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering

IM Intramuscular

IMC Índice de Masa Corporal

IT Incapacidad Temporal

ITB Índice Tobillo Brazo

IV Intravenosa

LIPID Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease

LIPS Lescol Intervention Prevention Study

MEGA Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese

NECP Nacional Colesterol Education Program

NICE Nacional Institute of Clinical Excellence

NNH Número Necesario para dañar (number need to harm)

NNT Número Necesario a Tratar

OR Odds Ratio

Post-CABG Post Coronary Artery Bypass Graft

PIB Producto Interior Bruto

PLAC Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries

PROSPER Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

PROVE IT-TIMI Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy

22 -Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators

RC Riesgo Coronario

RCV Riesgo Cardiovascular

TG Triglicéridos

RR Riesgo Relativo

RRR Reducción relativa del riesgo

RS Revisión Sistemática

4S Scandinavian Simvastatin Survival Study

SBR Simon Broume Register Group

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SPARCL Stroke Prevention by Agressive Reduction in Colesterol Levels

TG Triglicéridos

TNT Treating to New Targets

UKPDS United Kingdom Prospective Diabetes Study

VA-HIT Veterans Affaire High-Density Lipoprotein Intervention Trial

VPN Valor Predictivo Negativo

VPP Valor Predictivo Positivo

WOSCOPS West of Scotland Coronary Prevention Study

NZGG New Zealand Guidelines Group

20. Indicadores

La evaluación de la efectividad de una guía de práctica clínica es una tarea difícil y condicionada por las limitaciones de los actuales sistemas de información. En este sentido, hay que hacer referencia al método de estimación de riesgo cardiovascular recomendado en esta guía. El hecho de que muchas de las recomendaciones de la guía tienen como punto de partida una estimación según el REGICOR, imposibilita para algunos indicadores una aproximación de la evaluación de la efectividad de la guía basada en el análisis de series cronológicas. No obstante, en el caso de algunos indicadores, puede proponerse una aproximación de este tipo.

TRATAMIENTO EN PREVENCIÓN PRIMARIA:

- ▶ Pacientes entre 40 y 75 años, con RC $\geq 20\%$ según la tabla del proyecto REGICOR, en tratamiento con estatina a dosis baja-moderada.
- ▶ Pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años, con RC $\geq 10\%$ según la tabla del proyecto REGICOR, en tratamiento con estatina a dosis baja-moderada.

En el caso de estos dos indicadores, al tomar como punto de partida la evaluación del riesgo de una forma concreta carecen de mediciones previas y por ello, como se ha señalado, no se podrá valorar cambios en su tendencia como medida de la efectividad de la guía, si bien su monitorización puede aportar información de la evolución de la aceptación de este indicador.

- ▶ Mujeres sin patología cardiovascular, en tratamiento con estatinas sin evaluación de RCV.

En buena lógica, se debería de observar un cambio en la tendencia de este indicador, de forma que la proporción de mujeres en tratamiento con estatinas sin evaluación de riesgo CV disminuya como reflejo de la efectividad de la guía en la práctica clínica.

TRATAMIENTO EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

- ▶ Pacientes con cardiopatía isquémica en tratamiento con estatina a dosis moderadas
- ▶ Pacientes con enfermedad cerebrovascular en tratamiento con estatinas.

En el caso de estos dos indicadores sería esperable un cambio en la tendencia hacia una mayor utilización de estatinas en pacientes con estos problemas de salud.

21. Áreas de mejora

Aunque cada vez se publican más ECA en el área cardiovascular, la evidencia en algunos aspectos es limitada. Son necesarios más estudios que evalúen la eficacia de intervenciones no farmacológicas como los hábitos de vida saludable y el impacto que tiene la utilización de tablas de riesgo cardiovascular en resultados clínicos como eventos cardiovasculares.

Por otro lado, aunque son muy numerosos los estudios realizados con estatinas, serían necesarios ECA en los que la pauta de administración no fuera fija sino dosificada con el objetivo de alcanzar unas cifras determinadas de c-LDL así como el estudio de la eficacia del tratamiento hipolipemiente en subgrupos como mujeres, ancianos, diabéticos e individuos con arteriopatía periférica. Además, queda por evaluar la seguridad de la utilización de dosis altas de estatinas.

Es preciso, antes de la utilización generalizada de alimentos funcionales como los esteroides y fármacos como la ezetimiba, la realización de ECA en los que se evalúen resultados clínicos (enfermedad cardiovascular) en lugar de mejoras en el perfil lipídico, con el objetivo de poder establecer claramente el balance beneficio-riesgo de su utilización.

22. Metodología de elaboración

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN para estudios de intervención

NIVELES DE EVIDENCIA

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

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

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

Niveles de evidencia y grados de recomendación para estudios de diagnóstico

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

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

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

^b Estudios de nivel 1:

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

^c Estudios de nivel 2:

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

^d Estudios de nivel 3:

Son aquellos que presentan al menos dos o tres de las características incluidas en el nivel 2.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

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

Bibliografía

- (1) Políticas de Salud para Euskadi. Plan de Salud 2002-2010. Departamento de Sanidad Gobierno Vasco 2002 [cited 2007 Sep 10];Available from: URL: www.euskadi.net
- (2) Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damian J, Alvarez R, et al. [Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population]. *Rev Esp Cardiol* 2007 Dec;60(12):1250-6.
- (3) New Zealand Guidelines group (NZGG). The Assessment and Management of Cardiovascular Risk. New Zealand Guidelines group 2003 January [cited 2007 Sep 10];Available from: URL: www.nzgg.org.nz
- (4) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease.A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2007 February [cited 2007 Sep 10];Available from: URL: www.sign.ac.uk.
- (5) Thrid report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection,Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart,Lung,and Blood Institute,national Institutes of Health,US Departament of Health and Human Services 2001 [cited 2007 Sep 10];Available from: URL: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm
- (6) Institute for Clinical Systems Improvements (ICSI). Lipid management in adults. Institute for Clinical Systems Improvements (ICSI) 2007 June [cited 2007 Sep 10];Available from: URL: www.icsi.org/guidelines_and_more/guidelines__order_sets__protocols/
- (7) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999 May 8;353(9164):1547-57.
- (8) Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev Esp Cardiol* 2003 Mar;56(3):253-61.
- (9) Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007 Jan;61(1):40-7.

- (10) 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.
- (11) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 Jun;24(11):987-1003.
- (12) Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006 Dec;92(12):1752-9.
- (13) Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *Br J Clin Pharmacol* 2001 Oct;52(4):439-46.
- (14) Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment* 11 n°14 2007 [cited 2007 Nov 21]; Available from: URL: www.ncchta.org
- (15) Miguel GF, Garcia OA, Montero Alonso MJ. [Primary prevention with statins, consensus and risk tables.]. *Aten Primaria* 2005 Jun 15;36(1):31-8.
- (16) Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Family burden of cardiovascular mortality: risk implications for offspring in a national register linkage study based upon the Malmo Preventive Project. *J Intern Med* 2004 Feb;255(2):229-35.
- (17) Scheuner MT, Whitworth WC, McGruder H, Yoon PW, Khoury MJ. Expanding the definition of a positive family history for early-onset coronary heart disease. *Genet Med* 2006 Aug;8(8):491-501.
- (18) Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001 Jul 24;104(4):393-8.
- (19) Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004 May 12;291(18):2204-11.
- (20) Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007 Sep 10;167(16):1720-8.

- (21) Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med* 2000 Jul 10;160(13):1937-44.
- (22) Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007 Jul 18;298(3):309-16.
- (23) Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996 Apr;3(2):213-9.
- (24) Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007 Jul 18;298(3):299-308.
- (25) Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007 Jan 30;115(4):450-8.
- (26) Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998 Feb 26;81(4A):7B-12B.
- (27) Cucuzzella M, Smith PC, Nashelsky J, Spencer DC. Clinical inquiries. When should we treat isolated high triglycerides? *J Fam Pract* 2004 Feb;53(2):142-4.
- (28) Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994 Feb 5;308(6925):367-72.
- (29) 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.
- (30) 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.
- (31) 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.
- (32) 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.

- (33) 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.
- (34) 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.
- (35) Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992 Jun;85(6):2025-33.
- (36) Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000 Jun 20;101(24):2777-82.
- (37) Becker A, Bos G, de VF, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003 Aug;24(15):1406-13.
- (38) Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):848-54.
- (39) Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002 Apr 20;324(7343):939-42.
- (40) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):229-34.
- (41) Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001 Jul 23;161(14):1717-23.
- (42) Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001 Sep 13;345(11):790-7.
- (43) Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005 May 3;45(9):1413-8.

- (44) Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001 Jan 22;161(2):242-7.
- (45) Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006 Apr 17;97(8A):52C-60C.
- (46) Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006 Apr 17;97(8A):77C-81C.
- (47) 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.
- (48) Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002 Aug 7;40(3):567-72.
- (49) Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006 Apr 17;97(8A):69C-76C.
- (50) 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.
- (51) 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.
- (52) Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 Jul;25(7):1463-9.
- (53) Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis* 2006 Nov;189(1):61-9.
- (54) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
- (55) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
- (56) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.

- (57) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
- (58) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
- (59) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. A summary of implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Aug;24(8):1329-30.
- (60) Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006 Oct 3;145(7):520-30.
- (61) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
- (62) Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006 Aug;95(8):393-404.
- (63) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Jun 28;326(7404):1423.
- (64) Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93(2):154-8.
- (65) Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Nov 16;294(19):2437-45.
- (66) de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004 Sep 15;292(11):1307-16.

- (67) Pearson T, Denke M, McBride P, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005 Dec;3(4):218-28.
- (68) Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004 Mar;173(1):55-68.
- (69) Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986 Dec;124(6):903-15.
- (70) de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999 Feb 16;99(6):779-85.
- (71) Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006 Jul 4;145(1):1-11.
- (72) Fito M, Guxens M, Corella D, Saez G, Estruch R, de la TR, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007 Jun 11;167(11):1195-203.
- (73) Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Clements G, Capps N, et al. Reducción o modificación de las grasas en la dieta para la prevención de enfermedades cardiovasculares (Revisión Cochrane traducida). *www.update-software.com* 2007 [cited 2007 Nov 21];
- (74) Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr., Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006 Feb 13;166(3):285-93.
- (75) He FJ, Nowson CA, Lucas M, MacGregor GA. Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *J Hum Hypertens* 2007 Sep;21(9):717-28.
- (76) Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006 Oct;136(10):2588-93.
- (77) Brunner EJ, Thorogood M, Rees K, Hewitt G. Intervenciones dietéticas para la reducción del riesgo cardiovascular (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca*

- Cochrane Plus 2007 [cited 2007 Nov 22];Available from: URL: www.update-software.com.
- (78) Thompson RL, Summerbell CD, Hooper L, Higgins JPT, Little PS, Talbot D, et al. Asesoramiento dietético por un dietista versus otro profesional de la salud o recursos de autoayuda para reducir el colesterol en sangre (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus 2007 [cited 2007 Nov 22];(Oxford: Update Software Ltd)Available from: URL: www.update-software.com.
- (79) Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000 Oct;95(10):1505-23.
- (80) Di CA, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De GG. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002 Jun 18;105(24):2836-44.
- (81) Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S364-S369.
- (82) National Institute for Health and Clinical Excellence. Four commonly used methods to increase physical activity: brief interventions in primary care, exercise referral schemes, pedometers and community-based exercise programmes for walking and cycling. NHS 2006 [cited 2008 Mar 4];Available from: URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH002_physical_activity.pdf
- (83) Stensel D. Primary prevention of CVD:physical activity. BMJ Publishing Group 2007 [cited 2007 Nov 21];Available from: URL: www.clinicalevidence.bmj.com
- (84) Encuesta de Salud de la CAPV 2002. Departamento de Sanidad 2004 [cited 2007 Nov 21];Available from: URL: www.euskadi.net
- (85) Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Austin MA, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technology Assessment* vol 8:nº21 2004 [cited 2007 Nov 24];Available from: URL: <http://www.ncchta.org/>
- (86) Singh IM, Shishebor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007 Aug 15;298(7):786-98.
- (87) Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005 Oct;29(10):1153-67.
- (88) Hooper L. Primary prevention:diet and weight loss. BMJ Publishing Group 2007 [cited 2007 Nov 10];Available from: URL: www.clinicalevidence.bmj.com
- (89) Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006 Nov;189(1):19-30.

- (90) Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006 Apr 1;332(7544):752-60.
- (91) Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003 Aug;78(8):965-78.
- (92) Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007 Apr;85(4):1148-56.
- (93) Reynolds K, Chin A, Lees KA, Nguyen A, Bujnowski D, He J. A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *Am J Cardiol* 2006 Sep 1;98(5):633-40.
- (94) Thompson Coon JS, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: a systematic view. *J Fam Pract* 2003 Jun;52(6):468-78.
- (95) 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.
- (96) 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.
- (97) Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987 Nov 12;317(20):1237-45.
- (98) A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978 Oct;40(10):1069-118.
- (99) Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003 Dec;41(12):567-77.
- (100) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984 Jan 20;251(3):351-64.
- (101) 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.
- (102) Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004 May 12;291(18):2243-52.

- (103) Alvarez CA, Diaz GL, Lopez F, V, Prieto Diaz MA, Suarez GS. [Comparison of the SCORE and Framingham models in calculating high cardiovascular risk for a sample of males within the 45-65 age range in Asturias, Spain]. *Rev Esp Salud Publica* 2005 Jul;79(4):465-73.
- (104) Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, Scarpa R, Thijs L, Pessina AC, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005 Dec;53(12):2159-64.
- (105) Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007 Dec 1;370(9602):1829-39.
- (106) Arteagoitia JM, Larranaga MI, Rodriguez JL, Fernandez I, Pinies JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetologia* 2003 Jul;46(7):899-909.
- (107) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006 Jan 14;332(7533):73-8.
- (108) Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001 Dec;101(6):671-9.
- (109) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 Aug 21;364(9435):685-96.
- (110) 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.
- (111) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004 Jul 13;110(2):227-39.
- (112) Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007 Aug;93(8):914-21.

- (113) Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004 Dec;35(12):2902-9.
- (114) Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006 May 3;295(17):2046-56.
- (115) Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004 May;57(5):640-51.
- (116) Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003 Mar 24;163(6):669-76.
- (117) Costa J, Borges M, David C, Vaz CA. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006 May 13;332(7550):1115-24.
- (118) Cucherat M, Lievre M, Gueyffier F. [Clinical benefits of cholesterol lowering treatments. Meta-analysis of randomized therapeutic trials]. *Presse Med* 2000 May 13;29(17):965-76.
- (119) LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999 Dec 22;282(24):2340-6.
- (120) Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000 Jul 4;102(1):21-7.
- (121) 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.
- (122) Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005 Apr 11;165(7):725-30.
- (123) Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, et al. Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol* 1996 Apr;53(4):303-8.
- (124) Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995 Dec 23;346(8991-8992):1647-53.

- (125) Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004 Oct 15;117(8):596-606.
- (126) Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006 Sep 25;166(17):1814-21.
- (127) Bavry AA, Mood GR, Kumbhani DJ, Borek PP, Askari AT, Bhatt DL. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7(2):135-41.
- (128) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 Aug 10;355(6):549-59.
- (129) Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007 Apr;45(4):645-54.
- (130) Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006 May;19(3):310-6.
- (131) Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007 Sep 6;357(10):1009-17.
- (132) Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. *World J Gastroenterol* 2006 Nov 28;12(44):7197-202.
- (133) Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007 Apr 10;176(8):1113-20.
- (134) Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998 Sep;27(3):551-67, viii.
- (135) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989 Jan;79(1):8-15.
- (136) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002 Jan 16;287(3):356-9.
- (137) Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Jan;17(1):107-13.

- (138) Pauciullo P, Borgnino C, Paoletti R, Mariani M, Mancini M. Efficacy and safety of a combination of fluvastatin and bezafibrate in patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). *Atherosclerosis* 2000 Jun;150(2):429-36.
- (139) Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005 May 17;45(10):1649-53.
- (140) Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005 Feb 15;95(4):462-8.
- (141) Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Pehlivanidis AN, Kontopoulos AG. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. *J Cardiovasc Risk* 2002 Feb;9(1):33-9.
- (142) Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 Jul;13(7):417-26.
- (143) Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005 Jan 1;95(1):120-2.
- (144) Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001 Jul;35(7-8):908-17.
- (145) Eriksson M, Hadell K, Holme I, Walldius G, Kjellstrom T. Compliance with and efficacy of treatment with pravastatin and cholestyramine: a randomized study on lipid-lowering in primary care. *J Intern Med* 1998 May;243(5):373-80.
- (146) McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007 Jun;192(2):432-7.
- (147) Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003 May 20;107(19):2409-15.
- (148) Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005 Mar;149(3):464-73.
- (149) Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at

- high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007 Mar 1;99(5):673-80.
- (150) Barrios V, Amabile N, Paganelli F, Chen JW, Allen C, Johnson-Levonas AO, et al. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005 Dec;59(12):1377-86.
- (151) Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005 Jul;21(7):1123-30.
- (152) Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec 18;40(12):2125-34.
- (153) Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004 Aug;58(8):746-55.
- (154) Denke M, Pearson T, McBride P, Gazzara RA, Brady WE, Tershakovec AM. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2006 Sep;3(2):93-102.
- (155) Farnier M, Volpe M, Massaad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2005 Jul 10;102(2):327-32.
- (156) Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc* 2006 Dec;81(12):1579-88.
- (157) Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003 Apr;24(8):717-28.
- (158) Patel JV, Hughes EA. Efficacy, safety and LDL-C goal attainment of ezetimibe 10 mg-simvastatin 20 mg vs. placebo-simvastatin 20 mg in UK-based adults with coronary heart disease and hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2006 Aug;60(8):914-21.

- (159) McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevozskaya I, Carlson G, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006 Apr 18;47(8):1584-7.
- (160) Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006 Jan;28(1):26-35.
- (161) Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003 Apr 2;289(13):1681-90.
- (162) de DS, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004 May;24(5):584-91.
- (163) 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.
- (164) Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 Aug;62(8):879-87.
- (165) Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001 Sep;12(5):565-9.
- (166) Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001 Jun 15;110(9):716-23.
- (167) Bonovas S, Sitaras NM. Does pravastatin promote cancer in elderly patients? A meta-analysis. *CMAJ* 2007 Feb 27;176(5):649-54.
- (168) Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006 Jan 4;295(1):74-80.
- (169) Guallar E, Goodman SN. Statins and cancer: a case of meta-uncertainty. *Am J Med* 2001 Jun 15;110(9):738-40.
- (170) Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007 Mar 19;99(6A):3C-18C.
- (171) Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000 Dec;15(12):1993-9.
- (172) Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004 Sep;66(3):1123-30.

- (173) 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.
- (174) Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975 Jan 27;231(4):360-81.
- (175) Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La GL, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004 Dec 1;292(21):2585-90.
- (176) Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM, et al. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs—do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995 Apr 27;332(17):1125-31.
- (177) Turner SW, Jungbluth GL, Knuth DW. Effect of concomitant colestipol hydrochloride administration on the bioavailability of diltiazem from immediate- and sustained-release formulations. *Biopharm Drug Dispos* 2002 Dec;23(9):369-77.
- (178) al-Balla SR, el-Sayed YM, al-Meshal MA, Gouda MW. The effects of cholestyramine and colestipol on the absorption of diclofenac in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994 Aug;32(8):441-5.
- (179) Neuvonen PJ, Kivisto K, Hirvisalo EL. Effects of resins and activated charcoal on the absorption of digoxin, carbamazepine and frusemide. *Br J Clin Pharmacol* 1988 Feb;25(2):229-33.
- (180) Johansson C, Adamsson U, Stierner U, Lindsten T. Interaction by cholestyramine on the uptake of hydrocortisone in the gastrointestinal tract. *Acta Med Scand* 1978;204(6):509-12.
- (181) Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, Guyton JR. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. *Am J Cardiol* 2007 Mar 19;99(6A):47C-55C.
- (182) Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001 Aug;23(8):1209-30.
- (183) Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002 Nov 15;90(10):1092-7.
- (184) Goldberg AC. A meta-analysis of randomized controlled studies on the effects of extended-release niacin in women. *Am J Cardiol* 2004 Jul 1;94(1):121-4.

- (185) Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991 May 1;133(9):884-99.
- (186) Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007 Jul;120(1):e189-e214.
- (187) O'Loughlin J, Lauzon B, Paradis G, Hanley J, Levy E, Delvin E, et al. Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2004 Jun;113(6):1723-7.
- (188) Lauer RM, Obarzanek E, Hunsberger SA, Van HL, Hartmuller VW, Barton BA, et al. Efficacy and safety of lowering dietary intake of total fat, saturated fat, and cholesterol in children with elevated LDL cholesterol: the Dietary Intervention Study in Children. *Am J Clin Nutr* 2000 Nov;72(5 Suppl):1332S-42S.
- (189) Poustie VJ, Rutherford P. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD001918.
- (190) 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.
- (191) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
- (192) Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006 Jul;29(7):1478-85.
- (193) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 Jun 14;361(9374):2005-16.
- (194) Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1151-7.

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



Osakidetza

