



DOCUMENTO DE CONSENSO

Consenso sobre los objetivos y pautas de actuación en el control del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular



CrossMark

Enrique Galve^{a,b,*}, Carlos Guijarro-Herraiz^{c,d}, Luis Masana-Marin^{e,d}
y Alberto Cordero-Fort^{b,f}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación, Sociedad Española de Cardiología, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

^d Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, España

^e Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, CIBERDEM, Reus, Tarragona, España

^f Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Método Delphi;
Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad;
Muy alto riesgo cardiovascular;
Criterio profesional

Resumen

Introducción: La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los países desarrollados. Entre sus factores de riesgo destaca los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), pero existe gran controversia sobre la forma de reducirlos. Se obtuvo la opinión de un panel de expertos para clarificar los puntos más relevantes del control de la dislipidemia en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.

Material y métodos: Encuesta realizada mediante el método Delphi en 2 rondas a 41 especialistas (cardiología/medicina interna). El cuestionario constaba de 55 ítems, estratificados en 4 bloques: cLDL como diana terapéutica, objetivos de reducción, causas del fracaso en la reducción y recomendaciones para optimizar la consecución de los objetivos terapéuticos.

Resultados: Se alcanzó un alto grado de consenso en los ítems consultados en línea con las recomendaciones de las guías europeas. El panel consideró adecuado el objetivo terapéutico de 70 mg/dl de lipoproteínas de baja densidad en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (principalmente enfermedad vascular, diabetes mellitus e insuficiencia renal), empleando si es preciso tratamiento combinado. Sin embargo, la consecución de ese objetivo se vuelve compleja debido a distintos factores, como la falta de adherencia y la inercia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egalve@vhebron.net (E. Galve).

KEYWORDS

Delphi method;
Low-density
lipoprotein-
associated
cholesterol;
Highest
cardiovascular risk;
Professional criteria

Conclusiones: Los expertos españoles tienen un alto grado de acuerdo con las recomendaciones europeas, ratificando el objetivo de control del cLDL en los pacientes de muy alto riesgo <70 mg/dl. La simplificación de las guías y el tratamiento combinado pueden favorecer la mejora del control de los objetivos lipídicos.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Consensus on objectives and action guidelines on low density lipoproteins-cholesterol control in very high risk cardiovascular patients

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease is the leading cause of death in developed countries. Among cardiovascular disease risk factors one of the most relevant is low-density lipoprotein-associated cholesterol (LDL-c), but there is controversy about the methods used to control it. The aim was to obtain an expert opinion to clarify the most relevant issues regarding the control of dyslipidemia in very high cardiovascular risk patients.

Materials and methods: A survey with 55 items, stratified into 4 blocks: LDL-c as a therapeutic target, therapeutic goals, causes of the failure to achieve LDL-c goals, and recommendations to optimize their achievement, was addressed to 41 specialists (Cardiology and Internal Medicine) using the Delphi method to achieve professional consensus criteria.

Results: A high consensus was reached among all items, in line with the European recommendations. The panelists considered that the goal of 70 mg/dl for LDL-c for high cardiovascular disease risk (mainly vascular disease, diabetes mellitus, and renal failure), using combined treatment when necessary. Lack of adherence and therapeutic inertia were considered the main reasons for treatment failure.

Conclusion: The Spanish experts show an elevated consensus with the European recommendations, confirming the LDL-c control target of <70 mg/dl. The simplification of the guidelines and the combined treatment may favor an improvement the achievement of lipid target goals.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una enfermedad progresiva y crónica que constituye la principal causa de muerte en los países desarrollados; en Europa, 4 millones de personas fallecen anualmente por este motivo (47% del total en Europa)¹. Se estima que los años de vida ajustados por discapacidad se incrementarán de 85 millones en 1990 a 150 millones en 2020, suponiendo una considerable pérdida de productividad². Por otro lado, el aumento de las necesidades sanitarias y del número de hospitalizaciones que esto conlleva implica un incremento del coste sanitario¹.

La aparición de ECV está asociada al estilo de vida actual (tabaco, hábitos alimentarios, inactividad física y estrés psicosocial), así como a otros factores de riesgo, como diabetes mellitus (DM), factores genéticos, lesiones en órganos diana (p. ej., enfermedad renal crónica grave), hipertensión y los niveles de colesterol, en especial el asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)².

Tal y como se recoge en diferentes guías europeas sobre el manejo de la dislipidemia y de los factores de riesgo cardiovascular, el objetivo terapéutico recomendado en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular es la reducción de los niveles de cLDL <70 mg/dl. Se ha demostrado que en estos pacientes la reducción <70 mg/dl o una reducción

relativa del 50% de cLDL proporciona el máximo beneficio³. Sin embargo, a pesar de las evidencias del beneficio del estricto control lipídico, el grado de consecución de objetivos en estos pacientes es alarmantemente bajo. Un 80-90% de los pacientes de alto o muy alto riesgo no alcanzan los objetivos terapéuticos que marcan las guías europeas⁴.

En España se ha descrito el escaso control del colesterol, en especial entre personas con mayor riesgo cardiovascular, como diabéticos o con ECV⁵. Los resultados de diferentes estudios corroboran esta falta de control. En el estudio DYSIS-España, el 61,4% de los pacientes con diabetes presentaban un cLDL >100 mg/dl, mientras que menos del 10% alcanzaron el objetivo de cLDL <70 mg/dl⁶. En el estudio L-TAP2 (realizado en 9 países) España fue uno de los países que alcanzó un peor grado de control (47% vs. 73% de media)⁷. En el estudio CODIMET, de 6.988 pacientes con enfermedad coronaria y/o DM tipo 2 (DM2) incluidos, el 86% mostraron un cLDL >70 mg/dl⁸. En el estudio DARIOS (análisis conjunto de 28.887 pacientes de 11 estudios de base poblacional diferentes), más del 75% de la población se alejaba de los puntos de corte de colesterol total <190 mg/dl o de cLDL <115 mg/dl⁹. En el estudio ENRICA, de 661 pacientes diabéticos incluidos, solo el 35,6% presentaron niveles cLDL <100 mg/dl¹⁰.

El tratamiento de la hiperlipidemia es un problema complejo y controvertido, por lo que la opinión de un panel de

Tabla 1 Resultados obtenidos del bloque 1: La prevención cardiovascular en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular se centra en la reducción de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (cLDL)

Ítems	Media	Mediana	% fuera de la mediana	Rango inter-cuartílico	Resultado
1. Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en nuestro país	8,57	9	2,70	1	Acuerdo
2. Los pacientes con enfermedad vascular de cualquier territorio tienen muy alto riesgo cardiovascular	8,57	9	2,70	1	Acuerdo
3. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución o asociada a otros factores de riesgo cardiovascular pueden considerarse como de muy alto riesgo cardiovascular	8,54	9	2,70	1	Acuerdo
4. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y evidencia de lesión de órgano diana pueden considerarse como de muy alto riesgo cardiovascular	8,24	9	10,81	1	Acuerdo
5. Los pacientes con insuficiencia renal avanzada y/o proteinuria pueden considerarse como de muy alto riesgo cardiovascular	8,16	9	8,11	1,5	Acuerdo
6. Existe una relación lineal positiva entre los niveles de colesterol total y cLDL y el desarrollo de aterosclerosis para todos los niveles de colesterol total (y cLDL) en todos los rangos de edad	7,86	8	8,11	2	Acuerdo
7. Existe una relación lineal negativa entre los niveles de cHDL y el desarrollo de aterosclerosis	7,46	8	21,62	1	Acuerdo
8. Los tratamientos dirigidos primariamente a la reducción del cLDL han mostrado consistentemente una reducción de complicaciones cardiovasculares proporcional a la reducción de cLDL obtenida	8,19	9	8,11	1	Acuerdo
9. Los tratamientos dirigidos primariamente a la elevación de cHDL no han mostrado de modo tan consistente una reducción de las complicaciones cardiovasculares	7,86	8	5,41	2	Acuerdo
10. Los tratamientos dirigidos primariamente a la reducción de triglicéridos no han mostrado de modo tan consistente una reducción de las complicaciones cardiovasculares	7,62	8	13,51	1,5	Acuerdo
11. La diana terapéutica lipídica principal en la prevención cardiovascular es la reducción del cLDL	8,65	9	0	1	Acuerdo

expertos podría ser de utilidad para determinar los puntos más relevantes en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. Esto podría servir, también, para mejorar y desarrollar nuevas estrategias de control de la enfermedad, permitiendo un mejor control de estos pacientes.

Materiales y métodos

En el estudio se empleó el método Delphi modificado en 2 rondas, técnica de consenso estructurada que permite explorar y unificar las opiniones de un grupo profesional sobre el tema de interés de forma no presencial¹¹.

En la primera etapa se constituyó un comité científico (n = 4) responsable de dirigir el proceso. El comité seleccionó un panel de especialistas (n = 41) de la Sociedad Española de Cardiología y de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (principalmente especialistas en medicina interna), proporcionándoles un cuestionario electrónico. Los datos

se analizaron estadísticamente y fueron presentados en un informe final.

El cuestionario, de 55 ítems, estaba estructurado en 4 bloques: 1) la prevención cardiovascular en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular se centra en la reducción de las concentraciones de cLDL (11 ítems); 2) el objetivo terapéutico es < 70 mg/dl de cLDL en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (12 ítems); 3) análisis de las causas del fracaso en alcanzar el objetivo terapéutico (12 ítems), y 4) recomendaciones para optimizar la consecución de resultados (20 ítems).

El trabajo de campo se desarrolló entre julio y noviembre de 2013.

Los ítems fueron valorados mediante una escala ordinal tipo Linkert de 9 puntos: [1,2,3] = «desacuerdo»; [4,5,6] = «ni acuerdo, ni desacuerdo», y [7,8,9] = «acuerdo». Existía la posibilidad de añadir comentarios a los ítems.

Para analizar la opinión grupal y el consenso alcanzado sobre cada cuestión, se utilizó la posición de la mediana de

Tabla 2 Resultados obtenidos del bloque 2: El objetivo terapéutico de cLDL es <70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular

Ítems	Media	Mediana	% fuera de la mediana	Rango intercuatílico	Resultado
12. Los niveles poblacionales de colesterol total y cLDL son relativamente bajos, especialmente en comparación con el resto de países europeos y desarrollados	3,91	3	38,24	2	No consenso
13. Las tablas SCORE son una herramienta útil para la clasificación de los pacientes de riesgo cardiovascular	7,00	7	16,22	1	Acuerdo
14. El descenso de las cifras de colesterol es un objetivo prioritario para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular	8,70	9	0	0	Acuerdo
15. Las guías de práctica clínica señalan objetivos terapéuticos excesivos que no se basan en la evidencia científica	2,51	2	13,51	1	Desacuerdo
16. El objetivo terapéutico de < 70 mg/dl de cLDL para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular es de difícil consecución	5,85	7	41,18	4	No consenso
17. Sería más apropiado fijar un objetivo terapéutico más suave, entre 70 y 100 mg/dl de cLDL, para los sujetos de muy alto riesgo	3,00	3	24,32	1,5	Desacuerdo
18. Los pacientes son reticentes a aceptar objetivos terapéuticos muy estrictos en cuanto a niveles de cLDL	3,43	3	31,43	2	Desacuerdo
19. Fijar un objetivo terapéutico de < 70 mg/dl de cLDL para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular es peligroso	1,89	2	0	2	Desacuerdo
20. El objetivo terapéutico de < 70 mg/dl de cLDL para los sujetos de muy alto riesgo cardiovascular debería aplicarse solo para los pacientes con enfermedad vascular establecida, pero no para los diabéticos tipo 2	3,22	3	32,43	2	Desacuerdo
21. No se debería señalar el mismo objetivo terapéutico de < 70 mg/dl de cLDL en España que en otros países, para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular	2,59	2	16,22	2	Desacuerdo
22. Los objetivos terapéuticos en cuanto a niveles de colesterol deben diferenciar a los hombres de las mujeres	2,43	2	17,14	2	Desacuerdo
23. Una vez que un paciente ha sido debidamente revascularizado se puede flexibilizar el objetivo terapéutico de < 70 mg/dl de cLDL	1,54	1	2,70	1	Desacuerdo

puntuaciones del grupo y el «nivel de concordancia» alcanzado:

- Un ítem se consideró consensado cuando existía «concordancia» de opinión en el panel: las puntuaciones fuera de la región de 3 puntos ([1,2,3], [4,5,6], [7,8,9]) que contiene la mediana eran menos del 33,3%. Así, el valor de la mediana determinó el consenso alcanzado: es decir «desacuerdo» mayoritario con el ítem, con mediana ≤ 3 , o «acuerdo» mayoritario con mediana ≥ 7 . Con la mediana en la región 4-6 los ítems se considerarían «dudosos» para una mayoría representativa del grupo.
- Por el contrario, se estableció «discordancia» de criterio si las puntuaciones de 33,3% o más de los panelistas estaban

en la región [1,2,3] y de otro 33,3% o más, en la región [7,8,9].

Los ítems sin consenso y de alta dispersión con rango intercuatílico ≥ 4 puntos (puntuaciones entre los valores p25 y p75 de la distribución) se reconsideraron en la segunda ronda.

Entre ambas rondas, los panelistas fueron informados de la distribución de las respuestas con comentarios de los participantes, valorando de nuevo aquellos ítems no consensados.

En la segunda ronda se aplicaron los mismos criterios. Los ítems sin consenso se analizaron de forma descriptiva para distinguir si tal situación era debida a la discordancia

Tabla 3 Resultados obtenidos del bloque 3: Análisis de las causas del fracaso

Ítems	Media	Mediana	% fuera de la mediana	Rango intercuartílico	Resultado
24. Una de las principales causas de fracaso terapéutico radica en la baja tolerancia de las altas dosis de estatinas a largo plazo	4,03	3	32,35	4	No consenso
25. La inercia terapéutica en el tratamiento de la dislipidemia es un fenómeno frecuente en la práctica clínica	7,49	7	10,81	1	Acuerdo
26. De forma general, los médicos desconocen, para cada categoría de riesgo, los objetivos de tratamiento de cLDL	5,09	5,5	70,59	4	No consenso
27. Existe un alto grado de escepticismo e inseguridad a la hora de realizar combinaciones de hipolipemiantes, especialmente entre los médicos de atención primaria	6,68	7	27,03	2	Acuerdo
28. La recomendación por la utilización de genéricos, y su inclusión entre los objetivos profesionales, ha sido una gran limitación a la hora de utilizar las estatinas más potentes	6,89	8	27,03	2	Acuerdo
29. Los médicos especialistas se limitan al tratamiento de los pacientes en la fase aguda y no se implican en el control de la hipercolesterolemia en pacientes estables	5,18	7	41,18	4	No consenso
30. En los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular la inercia terapéutica es menos relevante porque la mayoría de ellos están recibiendo la dosis más alta de estatina tolerada	4,37	3	45,71	4	No consenso
31. La tolerancia a largo plazo mejora si se conciencia a los enfermos de la importancia y beneficio del tratamiento con estatinas	7,57	8	18,92	2	Acuerdo
32. La prescripción de estatinas a dosis inadecuadas es poco eficaz y es una causa de fracaso terapéutico para alcanzar los objetivos terapéuticos	7,81	8	5,41	2	Acuerdo
33. Uno de los motivos por los que no se alcanzan los objetivos es la falta de adherencia terapéutica	7,32	7	21,62	1	Acuerdo
34. El incumplimiento terapéutico es relativamente fácil de demostrar al no observar reducciones relevantes en los niveles séricos de cLDL	5,97	7	37,14	2	No consenso
35. Las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia deberían ser más sencillas y directas	6,34	7	31,43	2	Acuerdo

de criterio o al posicionamiento mayoritario en la región de duda respecto al ítem (voto = 4-6).

Resultados

Los 41 expertos completaron las 2 rondas y no propusieron nuevos ítems. El resultado de cada ítem se detalla indicándose: media, mediana, porcentaje de distribución fuera de la región de la mediana, rango intercuartílico y resultado del consenso (tablas 1-4).

En la primera ronda se consensuaron 39 de las 55 aseveraciones consultadas. Los 16 ítems sin consensuar (bloque 2: ítems 12, 16, 18 y 22; bloque 3: ítems 24, 26, 29, 30, 34 y 35; bloque 4: ítems 45, 48, 49, 52-54) (tablas 2-4) fueron

reconsiderados por los expertos en la segunda ronda, consensuándose 5 (bloque 2: ítems 18 y 22; bloque 3: ítems 35; bloque 4: ítems 45 y 49) (tablas 2-4). Los 11 (20%) ítems no consensuados se recogen en la fig. 1.

Finalmente, se consensuaron 44 de 55 ítems (80,0%): 30 (54,55%) en términos de acuerdo con la aseveración y 14 (25,45%) en términos de rechazo (fig. 2). Bloque 1: consenso en todos los ítems (n=11) en términos de acuerdo (tabla 1). Bloque 2: consenso en 10 de 12 ítems: 2 con acuerdo y 8 en desacuerdo. Hubo 2 ítems no consensuados (tabla 2). Bloque 3: consenso en 7 de 12 ítems, en términos de acuerdo. Hubo 5 ítems no consensuados (tabla 3). Bloque 4: consenso en 16 de 20 ítems: 10 en términos de acuerdo y 6 en desacuerdo. Hubo 4 ítems no consensuados (tabla 4).

Tabla 4 Resultados obtenidos del bloque 4: Recomendaciones para optimizar la consecución de resultados para el control de cLDL

Ítems	Media	Mediana	% fuera de la mediana	Rango inter-cuartílico	Resultado
36. El número de pacientes de muy alto riesgo cardiovascular que alcanzan los objetivos de cLDL recomendados por las sociedades científicas internacionales no es adecuado	8,22	8	2,70	1,5	Acuerdo
37. Llegar a los objetivos terapéuticos de cLDL recomendados no aporta excesivo beneficio clínico adicional a la prevención cardiovascular	2,11	2	2,70	2	Desacuerdo
38. Las evidencias científicas solo apoyan el uso de estatinas a dosis altas como medida de prevención cardiovascular independientemente del valor de cLDL alcanzado	3,35	3	32,43	3	Desacuerdo
39. Las evidencias científicas apoyan que cuanto más bajemos el cLDL mayor será la reducción del riesgo cardiovascular	7,86	8	10,81	1,5	Acuerdo
40. Lo importante es descender el cLDL y alcanzar los objetivos, independientemente de que se consiga con monoterapia con estatinas, o coadministración de estatinas y ezetimiba si es necesario	7,14	8	24,32	2,5	Acuerdo
41. Calcular el porcentaje de descenso necesario para alcanzar los objetivos terapéuticos y administrar los fármacos, o combinaciones de fármacos necesarios para conseguir el descenso requerido, mejora la consecución de objetivos terapéuticos	7,95	8	5,41	2	Acuerdo
42. La administración de estatinas potentes a dosis altas es peligrosa	2,97	3	18,92	1	Desacuerdo
43. En pacientes de muy alto riesgo cardiovascular debemos iniciar la administración de estatinas con las dosis más bajas e ir aumentando según los valores de cLDL conseguidos	2,78	2	21,62	2	Desacuerdo
44. La combinación hipocolesterolemizante más eficaz de la que disponemos es una estatina potente a dosis altas más ezetimiba	8,35	9	2,70	1	Acuerdo
45. La combinación de una estatina potente con un fibrato es prioritaria porque además mejora triglicéridos y cHDL	2,97	3	8,82	0	Desacuerdo
46. Cuando un paciente tratado con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos y requiere una reducción adicional de cLDL de un 5-10% la mejor opción es: Doblar la dosis de estatina	7,16	8	21,62	1	Acuerdo
47. Cuando un paciente tratado con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos y requiere una reducción adicional de cLDL de un 5-10% la mejor opción es: Cambiar a una estatina más potente	6,97	7	21,62	1	Acuerdo
48. Cuando un paciente tratado con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos y requiere una reducción adicional de cLDL de un 5-10% la mejor opción es: Añadir ezetimiba	5,79	7	44,12	3	No consenso
49. Cuando un paciente tratado con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos y requiere una reducción adicional de cLDL mayor del 10% la mejor opción es: Doblar la dosis de estatina	3,53	3	23,53	1,5	Desacuerdo
50. Cuando un paciente tratado con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos y requiere una reducción adicional de cLDL mayor del 10% la mejor opción es: Cambiar a una estatina más potente	7,03	7	18,92	1	Acuerdo

Tabla 4 (Continuación)

Ítems	Media	Mediana	% fuera de la mediana	Rango inter-cuartílico	Resultado
51. Cuando un paciente tratado con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos y requiere una reducción adicional de cLDL mayor del 10% la mejor opción es: Añadir ezetimiba	7,51	8	18,92	2	Acuerdo
52. Para determinar el tratamiento óptimo de un paciente hay que consultar varias tablas con el fin de establecer el riesgo cardiovascular, el objetivo de cLDL, el porcentaje de reducción de cLDL necesario para alcanzar el objetivo, y las terapias capaces de conseguir el objetivo. Este proceso: Es complejo	6,00	7	35,29	2	No consenso
53. Para determinar el tratamiento óptimo de un paciente hay que consultar varias tablas con el fin de establecer el riesgo cardiovascular, el objetivo de cLDL, el porcentaje de reducción de cLDL necesario para alcanzar el objetivo, y las terapias capaces de conseguir el objetivo. Este proceso: Es tedioso	5,91	7	35,29	3	No consenso
54. Para determinar el tratamiento óptimo de un paciente hay que consultar varias tablas con el fin de establecer el riesgo cardiovascular, el objetivo de cLDL, el porcentaje de reducción de cLDL necesario para alcanzar el objetivo, y las terapias capaces de conseguir el objetivo. Este proceso: No resulta práctico	5,62	7	35,29	4	No consenso
55. Es necesario el desarrollo de herramientas que faciliten la determinación del tratamiento óptimo de pacientes según su riesgo cardiovascular	7,00	8	24,32	3	Acuerdo

Discusión

Los resultados de este estudio reflejan un criterio unificado sobre las pautas de actuación para el control del cLDL en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Los especialistas de las sociedades de Cardiología y Arteriosclerosis participantes consensuaron 44 de 55 ítems consultados.

Las ECV constituyen la principal causa de muerte en el mundo, y como reflejaron los participantes, también en España⁹. Debido a la gran morbilidad de las ECV, la prevención cardiovascular continúa suponiendo un gran reto⁴, y la detección y el control de los factores de riesgo cardiovascular constituyen la estrategia fundamental⁹. Para alcanzar dicha prevención existen diferentes guías clínicas, ajustadas a las evidencias (ensayos clínicos y práctica clínica habitual)², sobre las que los panelistas manifestaron su utilidad.

Existen diferentes factores considerados de muy alto riesgo cardiovascular, como consensuaron los panelistas, entre ellos la DM2, concomitante con varios factores de riesgo cardiovascular (dislipidemia, hipertensión y obesidad)¹². Respecto a la DM tipo 1 (DM1), también con riesgo cardiovascular elevado¹³, se consensó incluirla como un factor de muy alto riesgo si se evidenciaba lesión de órgano diana.

Otros factores consensuados de muy alto riesgo fueron: insuficiencia renal crónica avanzada y/o proteinuria. La asociación de la afectación de la función renal desde

estadios tempranos con ECV¹⁴ justifica este resultado, así como el papel predictor de ECV que está adquiriendo la proteinuria¹⁴.

En el caso de enfermedad vascular, se consensó que la consideración de alto riesgo es independiente del territorio vascular. Respecto a esto, a pesar de los claramente descritos factores de riesgo de ECV, se ha observado un claro efecto diferencial en relación con la aparición de complicaciones clínicas en los diferentes territorios vasculares. La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de accidente cerebrovascular, mientras que la dislipidemia lo es para cardiopatía isquémica¹⁵.

Las guías actuales sobre prevención de ECV recomiendan la evaluación del riesgo de enfermedad coronaria o ECV². El sistema utilizado de evaluación del riesgo cardiovascular ha sido investigado⁴, recomendándose la calibración específica para cada país para adecuar las decisiones clínicas. Se consensuaron las tablas SCORE (estimación sistemática del riesgo coronario) para clasificar el riesgo cardiovascular de los pacientes. Esta tabla, calibrada en 7 países europeos incluido España, es utilizada en 9 comunidades autónomas⁴.

En pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, uno de los objetivos prioritarios y consensuado es el descenso del colesterol². Al igual que algunas de las principales sociedades científicas¹⁵, los participantes reconocieron la reducción del cLDL como el objetivo terapéutico principal en la prevención de ECV. No se alcanzó consenso sobre el desconocimiento de los médicos de los objetivos de tratamiento

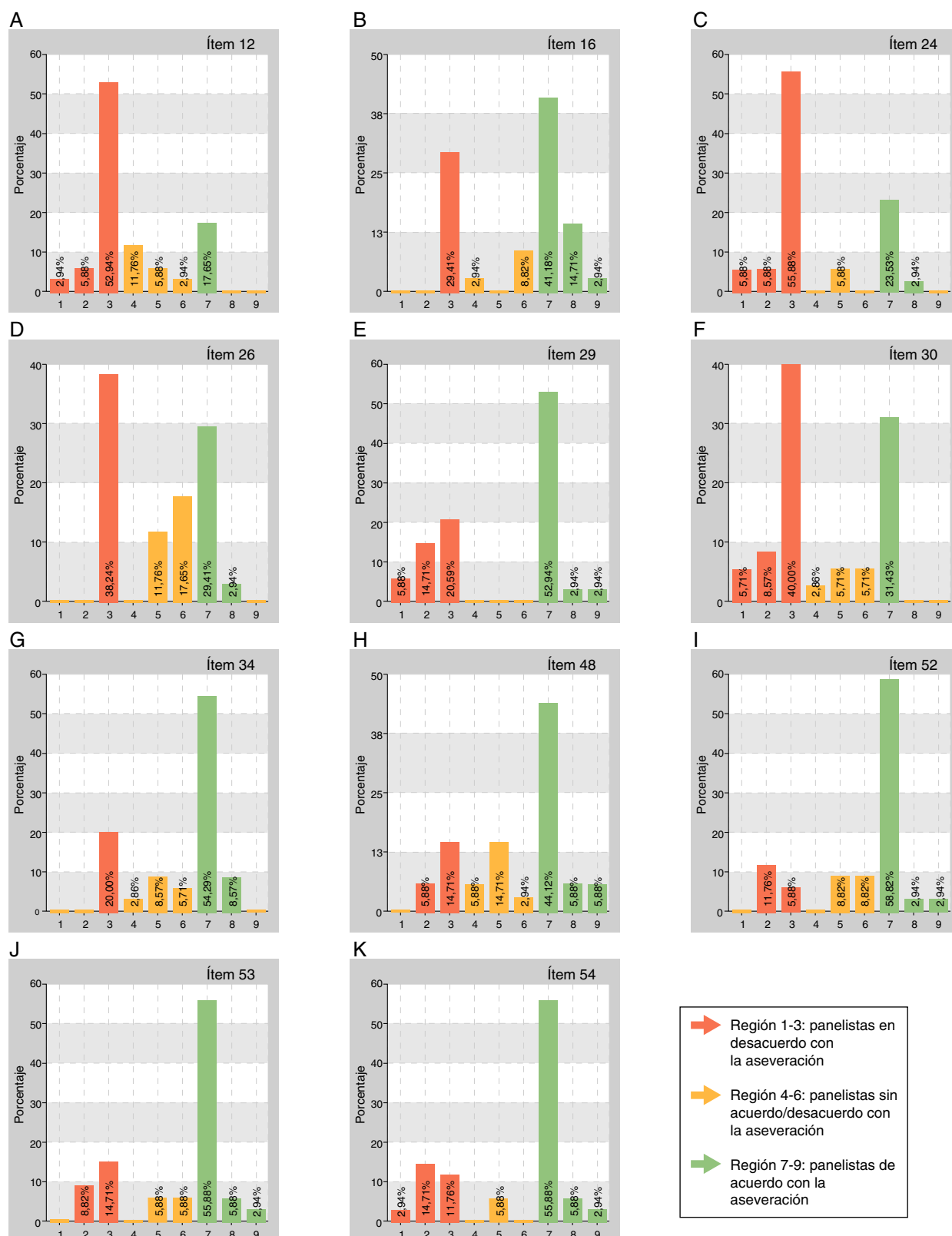


Figura 1 Distribución de opiniones de los expertos sobre los ítems en los que no se llegó a un consenso. A) Los niveles poblacionales de colesterol total y c-LDL son relativamente bajos, especialmente en comparación con el resto de países europeos y desarrollados. B) El objetivo terapéutico de < 70 mg/dl de c-LDL para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular es de difícil consecución. C) Una de las principales causas de fracaso terapéutico radica en la baja tolerancia de las altas dosis de estatinas a largo plazo. D) De forma general, los médicos desconocen, para cada categoría de riesgo, los objetivos de tratamiento de c-LDL. E) Los médicos especialistas se limitan al tratamiento de los pacientes en la fase aguda y no se implican en el control de la hipercolesterolemia en

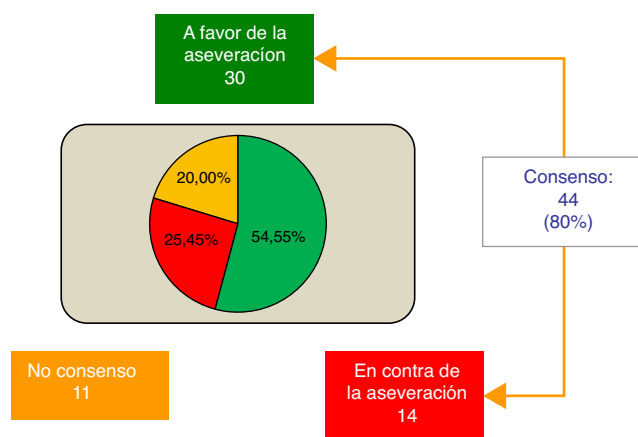


Figura 2 Resultado global del consenso.

de cLDL para cada categoría de riesgo, ni para la limitación del tratamiento para el control de la hipercolesterolemia en pacientes en la fase aguda.

Las guías de práctica clínica europeas (ESC/EAS) aprueban y son homogéneas en cuanto al objetivo terapéutico de cLDL < 70 mg/dl² en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, considerados como aquellos con ECV documentada (pruebas invasivas o no invasivas), DM1 y DM2, con uno o más factores de riesgo cardiovascular². Tal planteamiento ha quedado consensuado por los panelistas, que en distintos ítems del bloque 2 establecen el objetivo terapéutico y los factores de riesgo.

La reducción del cLDL < 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular ha demostrado beneficio para disminuir ECV⁴. En este sentido, los panelistas demuestran ser inflexibles frente al objetivo terapéutico y manifiestan su conocimiento frente a los beneficios de alcanzar el mismo, en línea con las evidencias que sugieren que una reducción del 50% de los niveles de cLDL se asocia con un riesgo inferior de ictus y ECV¹⁶.

Respecto a la situación particular de España, se presenta un no consenso frente a que los niveles poblacionales de colesterol total y cLDL en España sean relativamente bajos, frente al resto de países europeos y desarrollados. Ha quedado demostrado que los países del norte y oeste de Europa presentan valores de colesterol mayores que los del este de Europa, aunque España mostraba valores inferiores¹.

El objetivo de < 70 mg/dl está asociado con un menor riesgo de recurrencia de episodios cardiovasculares en prevención secundaria^{2,17}, relación que se corresponde con el

desacuerdo manifestado sobre la posibilidad de flexibilizar este objetivo en pacientes revascularizados.

Los pacientes no suelen entender el rango de normalidad en la analítica, por lo que los panelistas manifestaron su desacuerdo sobre la reticencia de los pacientes a aceptar objetivos terapéuticos muy estrictos sobre cLDL.

Por otro lado, la aplicabilidad de las guías clínicas independientemente del género² justifica el desacuerdo manifestado sobre diferenciar los objetivos terapéuticos según género.

No existe consenso entre el grupo de panelistas sobre la dificultad en el cumplimiento del objetivo terapéutico (cLDL < 70 mg/dl) en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. Aunque no deja de ser posible alcanzarlo¹⁷, estudios en el Reino Unido muestran que únicamente lo logran el 35% de los varones y el 20% de las mujeres en tratamiento hipolipemiente, mientras que en España el 13% de los pacientes con dislipidemia lo alcanzaron como respuesta al tratamiento inicial, otro 13% tras cambios en el tratamiento y el 74% no lo alcanzaron tras 3 años de seguimiento¹⁸. Se consensuó que el número de pacientes de muy alto riesgo cardiovascular que alcanzan los objetivos terapéuticos de cLDL no es el adecuado, coincidiendo con lo publicado⁴. Uno de estos motivos consensuados es la falta de adherencia terapéutica, problema que afecta a tratamientos de larga duración. En cambio no se consensuó que la ausencia de reducciones de niveles de cLDL demuestre incumplimiento terapéutico. Esto puede explicarse porque, aunque con una adherencia y cumplimiento correctos por parte del paciente, los tratamientos son insuficientes o las interacciones farmacológicas pueden influir en los niveles finales de cLDL¹⁹.

Los resultados reflejaron una inercia terapéutica frecuente en el tratamiento de las dislipidemias. Se ha descrito inercia en el 43% de las visitas al médico, favorecida por un mayor tiempo desde el diagnóstico¹⁸. En pacientes de muy alto riesgo cardiovascular no se consensuó que la inercia sea menos relevante debido al uso de dosis más altas de estatinas; curiosamente, las guías de buena práctica clínica recomiendan extremar el control lipídico en este perfil¹⁸.

Los panelistas consensuaron la relación lineal positiva entre los niveles de cLDL y el desarrollo de arterosclerosis para todos los niveles de colesterol total, cLDL y edad. En este sentido, esta relación causal está bien establecida²⁰. Así, varios metaanálisis y estudios clínicos²¹ justifican el consenso alcanzado sobre que la reducción de los niveles de cLDL obtenidos con los tratamientos dirigidos es proporcional a la reducción de riesgos y complicaciones

pacientes estables. F) En los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular la inercia terapéutica es menos relevante porque la mayoría de ellos están recibiendo la dosis más alta de estatina tolerada. G) El incumplimiento terapéutico es relativamente fácil de demostrar al no observar reducciones relevantes en los niveles séricos de c-LDL. H) Cuando un paciente tratado con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos y requiere una reducción adicional de c-LDL de un 5-10% la mejor opción es: añadir ezetimiba. I) Para determinar el tratamiento óptimo de un paciente hay que consultar varias tablas con el fin de establecer el riesgo cardiovascular, el objetivo de c-LDL, el porcentaje de reducción de c-LDL necesario para alcanzar el objetivo, y las terapias capaces de conseguir el objetivo. Este proceso: es complejo. J) Para determinar el tratamiento óptimo de un paciente hay que consultar varias tablas con el fin de establecer el riesgo cardiovascular, el objetivo de c-LDL, el porcentaje de reducción de c-LDL necesario para alcanzar el objetivo, y las terapias capaces de conseguir el objetivo. Este proceso: es tedioso. K) Para determinar el tratamiento óptimo de un paciente hay que consultar varias tablas con el fin de establecer el riesgo cardiovascular, el objetivo de c-LDL, el porcentaje de reducción de c-LDL necesario para alcanzar el objetivo, y las terapias capaces de conseguir el objetivo. Este proceso: no resulta práctico.

cardiovasculares alcanzados. Se acordó que a mayor reducción del cLDL, mayor será la reducción del riesgo cardiovascular; así, el descenso de 1 mmol de cLDL se asocia con una reducción del riesgo de ictus del 17%¹⁶. También se acordó la importancia de reducir el cLDL independientemente de la estrategia terapéutica, además del porcentaje de descenso para la consecución de objetivos.

Respecto al colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), los panelistas apoyan la idea de la relación inversa de sus niveles y el riesgo de arteriosclerosis. Numerosos estudios epidemiológicos demuestran esta correlación inversa entre cHDL y riesgo cardiovascular, en prevención primaria y secundaria^{22,23}. Las concentraciones de cHDL actúan como un factor inverso independiente que predice enfermedades cardiovasculares, aunque recientemente se cuestiona la importancia de sus niveles en arteriosclerosis²². Sobre los tratamientos dirigidos al incremento del cHDL, existen resultados contradictorios respecto al riesgo cardiovascular²², justificando el consenso alcanzado sobre la falta de resultados consistentes en la reducción de complicaciones cardiovasculares mediante estos tratamientos. No obstante, esta diana terapéutica es todavía una opción que merece la pena seguir explorando para pacientes de alto riesgo vascular²².

Se consensuó la falta de consistencia en la reducción de las complicaciones cardiovasculares mediante la reducción farmacológica de triglicéridos. Respecto a estos tratamientos no hay resultados publicados de ensayos prospectivos que confirmen la reducción del riesgo de padecer enfermedades coronarias²¹.

Sobre el tratamiento hipolipemiante, las estatinas son los fármacos que presentan evidencias más sólidas de eficacia: reducen los valores plasmáticos de cLDL, incrementan los de cHDL y disminuyen las concentraciones de triglicéridos¹⁹.

Respecto a la dosis de las estatinas, las guías americanas (ACC/AHA) recomiendan dosis altas en pacientes con ECV establecida; las guías europeas recomiendan un objetivo terapéutico a alcanzar. Evidencias científicas avalan la seguridad de las estatinas, aunque sin infravalorar sus posibles efectos adversos¹⁹, justificando el desacuerdo manifestado sobre el peligro de dosis altas de estatinas potentes. Sin embargo, se manifestó desacuerdo en emplear dosis altas como medida de prevención cardiovascular, independientemente del valor de cLDL. En este sentido, se ha descrito que dosis bajas de estatinas pueden alcanzar los objetivos principales de prevención de enfermedad aterosclerótica²⁴.

En pacientes de muy alto riesgo cardiovascular se rechazó el inicio de tratamiento con dosis bajas de estatinas y aumentar según los valores de cLDL conseguidos. En este sentido, un reciente estudio mostraba que se debe incidir en la adherencia a cualquier dosis antes que realizar un escalado²⁵.

Respecto a la tolerancia a largo plazo de las estatinas, se consensuó la concienciación del paciente como herramienta para mejorarla, pero no se alcanzó acuerdo sobre su causalidad en el fracaso terapéutico hipolipemiante. Esta falta de consenso puede deberse a las toxicidades hepáticas descritas con altas dosis de estatinas¹⁹, o por las interacciones farmacológicas o genéticas, por ejemplo el polimorfismo CYP-2D6, que pueden afectar su eficacia y su tolerabilidad²⁶. Sin embargo, sí se consensuó como causa del fracaso terapéutico la prescripción de estatinas poco

eficaces y/o dosis inadecuadas, acorde con lo publicado¹⁹. A pesar de los mejores resultados respecto al descenso de colesterol total y cLDL obtenidos con simvastatina de marca (40 mg) respecto al genérico, y también en el aumento de cLDL²⁷, tal y como consensuaron los panelistas, el uso de genéricos está limitando el uso de estatinas más potentes.

En algunos pacientes tratados con estatinas que no alcanzan el objetivo terapéutico y requieren reducir el cLDL en torno a un 5-10% adicional es necesario adoptar diferentes medidas. Para ello, varias de las opciones consensuadas fueron doblar la dosis de estatinas (reducción media del 6%) y cambiar a una estatina más potente (reducción media del 8%); se desestimó la opción de añadir ezetimiba. Sin embargo, en el supuesto de que la reducción adicional de cLDL requerida fuera de mayor del 10%, se consensuó añadir ezetimiba o cambiar a una estatina más potente, pero se rechazó doblar la dosis.

Estos resultados manifiestan que no hay criterios bien definidos respecto al cambio por otra estatina más potente, aunque se recomienda sustituir por una con un metabolismo diferente y no aumentar la dosis, por motivos de intolerancia¹⁹.

Se consensuó la estatina potente (ezetimiba) a dosis altas como la más recomendable para este perfil de paciente. Disminuye el aporte de colesterol al hígado, aumentando la sobreexpresión de los receptores hepáticos de LDL, y produce una reducción de cLDL de entre el 15 y el 20%, con mínimos cambios sobre el cHDL (1-3%) y una reducción de los triglicéridos (5-10%)²⁸. Se ha descrito que ezetimiba combinada con simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina reduce el porcentaje de cLDL del 13,1% al 14,8% frente a estatina en monoterapia²⁹. Resultados preliminares del estudio IMPROVE-IT³⁰, pendientes de publicar, muestran que la adición a largo plazo de ezetimiba en pacientes que han sufrido un síndrome coronario reduce significativamente la morbimortalidad cardiovascular, lo que indudablemente va a fomentar el futuro empleo de estas combinaciones.

Se rechazó, en cambio, que la combinación de una estatina potente con un fibrato sea prioritaria, aunque mejora ligeramente los triglicéridos y el cHDL. El uso de fibratos con estatinas no suele utilizarse por los resultados negativos del estudio ACCORD³¹ y por efectos adversos musculares³².

Los resultados mostraron un acuerdo sobre el alto grado de escepticismo e inseguridad al realizar combinaciones de hipolipemiantes, especialmente en atención primaria. Esto podría explicarse por la enorme inercia terapéutica y por las interacciones farmacológicas de estatinas con otros hipolipemiantes u otros fármacos de control de otros factores de riesgo cardiovascular, aunque se haya observado buena tolerancia y eficacia (reducciones del 26% del cLDL)³³.

Por último, no hubo consenso sobre el laborioso, tedioso y complejo proceso que supone consultar varias tablas para establecer nivel de riesgo, objetivos de cLDL, porcentaje de reducción necesario y terapias adecuadas, lo que deriva que se consensuara la necesidad de realizar guías más sencillas y directas¹⁸.

Conclusiones

- Este estudio de consenso reafirma el carácter prioritario del cLDL como diana terapéutica en los sujetos

de muy alto riesgo ECV, reafirma los objetivos estrictos de consecución (< 70 mg/dl) al no considerarlos ni excesivos ni inseguros. Así mismo se valora su efecto positivo en los factores de riesgo cardiovascular.

- La evidencia demuestra que la consecución del objetivo es complejo de alcanzar, y para los panelistas resulta también complejo consensuar las causas del frecuente fracaso en lograrlos.
- Para mejorar estos resultados frente al objetivo se recomienda el uso de estatinas altas y potentes y, en caso de no alcanzarlos, el empleo de terapias de combinación con ezetimiba.

Autoría

Todos los autores han contribuido en todas las fases del desarrollo del proyecto por igual.

Conflicto de intereses

Dr. Enrique Galve ha recibido una remuneración por la redacción y/o revisión del manuscrito por parte de MSD. Por otra parte, declara no tener otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido del manuscrito.

Dr. Carlos Guijarro-Herraiz ha recibido una remuneración por la redacción y/o revisión del manuscrito por parte de MSD. Por otra parte, declara no tener otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido del manuscrito.

Dr. Luis Masana-Marin ha recibido una remuneración por la redacción y/o revisión del manuscrito por parte de MSD. Declara no tener otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido del manuscrito. Por otro lado, declara que ha participado como consultor y ponente para MDS, Sanofi, Amgen y Esteve.

Dr. Alberto Cordero-Fort ha recibido una remuneración por la redacción y/o revisión del manuscrito por parte de MSD. Por otra parte, declara no tener otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido del manuscrito.

Agradecimientos

Merck Sharp & Dohme de España, S.A., ha dado soporte al comité científico durante el desarrollo de la herramienta, sin participar en el diseño, en el análisis de datos ni en la redacción del presente artículo. Agradecimiento a Luzán5 por el apoyo logístico y organizativo.

Appendix A. Anexo 1 Panel de expertos

Eduardo Alegría Ezquerro
Fátima Almagro Múgica
Xavier Armengol i Castells
Miguel Ángel Barba Romero
Antonio Becerra Fernández
Juan Pedro Benítez Ortiz
Pedro Blanch Gracia

Juan Pedro Botet Montoya
Ángel Julián Brea Hernando
Jorge Bruguera Cortada
Juan Carlos Bureo Dacal
Miguel Camafort Babkowski
Fernando Civeira Murillo
Juan Cosín
José Ignacio Cuende Melero
Regina Dalmau
Carmen de Pablo
José Luis Díaz Díaz
Lorenzo Fácil
Jacinto Fernández Pardo
Ignacio Ferreira González
Xavier García Moll
Jaime Illa Gay
Luis Irigoyen Cudalón
Estibaliz Jarauta Simón
Carlos Lahoz Rallo
Esperanza María Martorell Mateu
Didac Mauricio Puente
Pilar Mazón
Clotilde Morales Coca
José M. Mostaza Prieto
Nekane Murga
José Luis Pardo Franco
Leopoldo Pérez de Isla
Xavier Pintó Sala
Leonardo Félix Reinares García
Tomás Ripoll Vera
María Jesús Salvador Taboada
Cristina Soler Ferrer
Alfonso Varela Román
Alberto Zamora Cervantes

Bibliografía

1. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. EHN: European Heart Network [consultado 1 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
2. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33:1635-701.
3. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769-818.
4. Brotons C, Moral I, Soriano N, Cuixart L, Osorio D, Bottaro D, et al. Impact of using different SCORE tables for estimating cardiovascular risk. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2014;67:94-100.
5. Guallar-Castillon P, Gil-Montero M, Leon-Munoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012;65:551-8.

6. Gonzalez-Juanatey JR, Millan J, Alegria E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. *DYSIS-Spain Study. Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286–94.
7. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrieres J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation.* 2009;120:28–34.
8. Perez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, Gonzalez Timon B, Torres do Rego A, Alvarez-Sala Walther LA. Prevalence of inappropriate LDL cholesterol levels in patients with coronary disease and/or type 2 diabetes. *Rev Clin Esp.* 2012;212:475–81.
9. Grau M, Elosua R, Cabrera de Leon A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: The DARIOS study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295–304.
10. Navarro-Vidal B, Banegas JR, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Graciani A. Achievement of cardiometabolic goals among diabetic patients in Spain. A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2013;8:e61549.
11. Dalkey N, Brown B, Cochran S. The Delphi Method, III: Use of Self Ratings to Improve Group Estimates. Santa Monica (California): Rand Corporation 1969. Publication RM-6115-PR.
12. Nadal JF, Gutiérrez PC. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Is comprehensive treatment required? *Med Clin (Barc).* 2013;141 Suppl 2:7–13.
13. Chillarón JJ, Cano JF, Pedro-Botet JB. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular risk. *Clin Invest Arterioscl.* 2008;20:210–7.
14. Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;7:13–24.
15. Cordero A, Sirera D, Bertomeu-Martínez V. Parámetros lipídicos y objetivos terapéuticos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012;12 Supl C:12–8.
16. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke.* 2007;38:3198–204.
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81.
18. Lazaro P, Murga N, Aguilar D, Hernandez-Presa MA, Investigators IS. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. The inertia study. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1428–37.
19. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:155–66.
20. Ference BA, Mahajan N. The role of early LDL lowering to prevent the onset of atherosclerotic disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15:312.
21. Rahilly-Tierney CR, Lawler EV, Scranton RE, Michael Gaziano J. Low-density lipoprotein reduction and magnitude of cardiovascular risk reduction. *Prev Cardiol.* 2009;12:80–7.
22. Mahdy Ali K, Wonnerth A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol — current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol.* 2012;167:1177–94.
23. Santos-Gallego CG, Badimon JJ. High-density lipoprotein and cardiovascular risk reduction: Promises and realities. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65:305–8.
24. Kostis WJ. How low an LDL-C should we go with statin therapy? *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16:388.
25. Pittman DG, Fenton C, Chen W, Haffner S, Pendergrass M. Relation of statin nonadherence and treatment intensification. *Am J Cardiol.* 2012;110:1459–63.
26. Vanegas AL, Jaramillo N. Intolerance to statins: A challenge in clinical practice. *Rev Colomb Cardiol.* 2008;15:75–8.
27. Agon Banzo PJ. Estudio comparativo entre estatinas genéricas y no genéricas, en relación a su uso terapéutico, efectos farmacológicos y reacciones adversas [tesis doctoral]. Zaragoza: Departamento de Farmacología y Fisiología. Universidad de Zaragoza; 2013.
28. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Gazi I, Filippatos T, Saougos V, Tselepis AD, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on the concentration of lipoprotein subfractions in patients with primary dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:1169–76.
29. Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Sajjan S, Ramey DR, Neff D, et al. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:719–27.
30. Cannon C. IMPROVE IT Trial: A comparison of Ezetimibe/Simvastatin versus Simvastatin monotherapy on Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndromes. 2014 [consultado 1 May 2015]. Disponible en: http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469598.pdf.
31. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563–74.
32. Guyton JR, Campbell KB, Lakey WC. Statin intolerance: More questions than answers. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7:1–3.
33. Gadarla M, Kearns AK, Thompson PD. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol.* 2008;101:1747–8.