

Prevención primaria y prevención secundaria

D. Fierro González

Centro de Salud Bemibibre. Bemibibre. León. España.

MANEJO DEL PACIENTE DISLIPÉMICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Las actividades de promoción y prevención de la salud realizadas en el período preclínico (antes de que aparezca) de la enfermedad cardiovascular (ECV) y dirigidas a disminuir su incidencia, es lo que vamos a englobar bajo el epígrafe de “prevención primaria de la ECV”. Dichas intervenciones debemos plantearlas tanto a nivel poblacional¹ como a nivel individual basado en el riesgo cardiovascular (RCV).

La estrategia poblacional se dirige a reducir los factores de riesgo a escala poblacional mediante modificaciones en el estilo de vida y el entorno de la población. Es especialmente importante para la reducción general de la incidencia de la ECV, ya que dichas medidas afectan a toda la población sin que sea necesario el examen médico de los individuos. Este tipo de modificaciones se logran fundamentalmente estableciendo estrategias y políticas de salud pública y llevando a cabo intervenciones en la comunidad.

Las estrategias de prevención primaria a nivel individual deben establecerse en función del RCV global presente en un individuo concreto. Tras esto, se fijan los objetivos de control y las actuaciones terapéuticas a realizar para cada caso.

Todas las intervenciones previstas necesitan un fundamento con criterios de interés epidemiológico. La justificación para desarrollar una estrategia de prevención de la ECV aterosclerótica en la práctica clínica se basa en varios aspectos clave:

1) Para comenzar, la ECV es la mayor causa de muerte prematura en España y en todo el mundo occidental, así como una importante causa de discapacidad. Esto repercute en el aumento de los costes asistenciales.

2) La aterosclerosis es una patología que evoluciona insidiosa y progresivamente a lo largo de muchos años y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas clínicos.

3) La muerte por ECV suele ocurrir súbitamente y antes de acceder a los servicios sanitarios, por lo que muchas intervenciones terapéuticas llegan tarde, son inaplicables o paliativas.

4) Si hacemos un análisis de la mayoría de los casos de ECV, vemos una clara relación con hábitos de vida y factores bioquímicos y fisiológicos modificables.

5) La modificación del RCV ha demostrado ser capaz de reducir la morbimortalidad por ECV, particularmente en sujetos de alto riesgo.

Estudio del paciente dislipémico

Después de la detección de unas cifras de lípidos aumentadas en un individuo, es necesaria siempre una nueva determinación para confirmarlo. Una vez confirmada la dislipemia citaremos al paciente en una consulta programada de tipo A (médico de familia) para proceder al estudio y clasificación del paciente dislipémico² (fig. 1). Este primer estudio de las dislipemias persigue un objetivo doble: primero, tipificar la alteración lipídica que sufre el paciente y segundo conocer su RCV³.

En la anamnesis se deben conocer:

1) Los antecedentes familiares de ECV prematura, valorar la existencia de otros factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertensión arterial [HTA], obesidad, cardiopatía isquémica [CI] precoz), arco corneal precoz (antes de los 45 años) y pancreatitis (especialmente en hermanos en edad temprana).

2) Los antecedentes personales nos permiten saber las posibles complicaciones de la dislipemia (CI, arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular, pancreatitis) y otros factores de RCV (FRCV) que presente el paciente. Se investigará el consumo de fármacos y se interrogará sobre enfermedades para descartar causas secundarias de dislipemia. Se debe interrogar sobre hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), hábitos dietéticos, actividad física y estilo de vida.

3) La exploración física ha de incluir al menos: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, presión arterial (PA), auscultación cardíaca, búsqueda de soplos y palpación de pulsos. También debemos buscar de forma activa alguno de los signos típicos de las dislipemias (xantomas, xantelasmas, arco corneal).

Correspondencia: D. Fierro González.
C/ Carbajal, 1.
24300 Bemibibre. León. España.
Correo electrónico: dfierrog@gmail.com

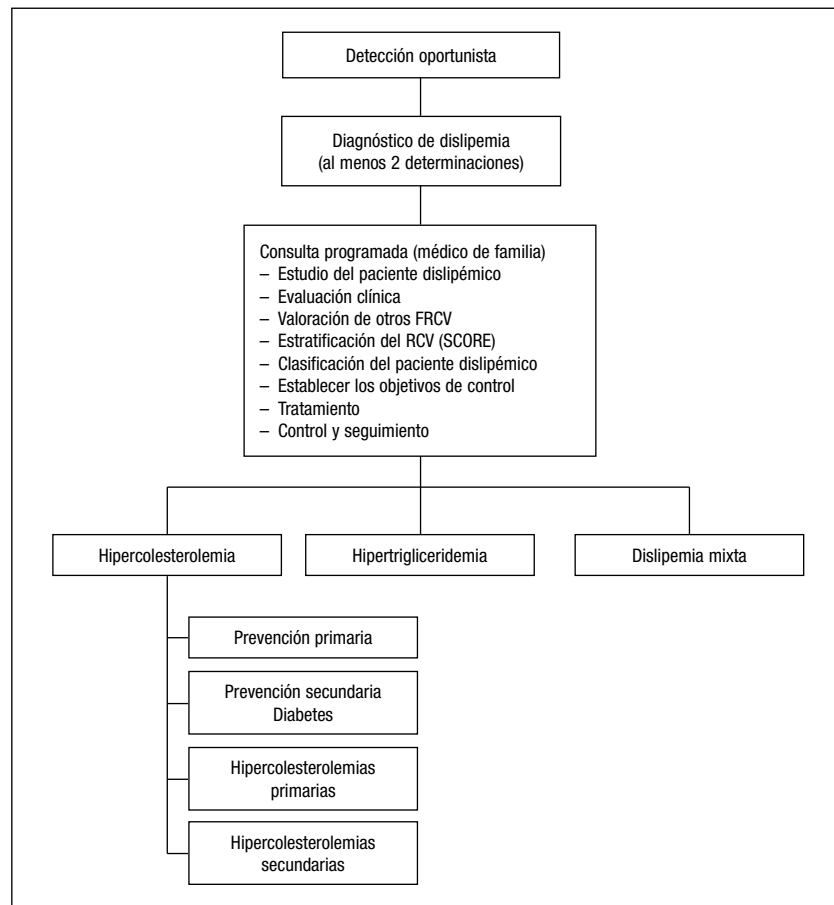


Figura 1. Estudio y clasificación de las dislipemias. FRCV: factores de riesgo cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular.

Fuente: Díaz Rodríguez A y García-Norro Herreros FJ. Algoritmo de clasificación de las dislipemias, *Semerger. Doc Dislipemias*: 41-53. Edicomplet 2009.

En las exploraciones complementarias solicitaremos un perfil lipídico completo en el caso de que nos falte por realizar alguna determinación tras la analítica de confirmación (colesterol total [CT], colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], triglicéridos [TG] y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL]). Necesitamos además otras analíticas para completar el perfil de RCV y descartar causas secundarias de dislipemia (hemograma, glucemia, creatinina, ácido úrico, transaminasas, proteinuria, hormona tiroestimulante, etc.). Se debe de realizar un electrocardiograma para detectar signos de isquemia o necrosis e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Por fin, la determinación del índice tobillo brazo (ITB) nos da una idea muy precisa de la afectación arterial periférica y es buen detector de lesión de órgano diana (modifica el RCV)⁴.

La prevención primaria de las ECV se centra en el control de los factores de riesgo, elementos asociados a la incidencia y mortalidad por estas enfermedades⁵. La mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria cardiovascular es el cálculo del RCV de una manera precisa⁶.

La adaptación española de la Guía Europea⁷ de Prevención Cardiovascular del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC 2008), organismo en el que participan representantes del Ministerio de Sanidad y de todas las sociedades científicas españolas que tienen alguna responsabilidad en el manejo de los FRCV y de la ECV, recomienda el uso de las tablas SCORE para el cálculo del RCV en la población española⁸ (fig. 2), ya que tienen una versión calibrada para dicha población⁹. Se utilizaron para el cálculo los datos de prevalencia de los FRCV del tercer examen del estudio MONICA-Cataluña (1994-1996), asumiendo que podrían ser representativos de todas las regiones, y los datos de mortalidad de la población española de 2002. Se pudo comprobar que el riesgo estimado mediante la función calibrada era un 13% más alto que el obtenido con la función original, identificando 32 situaciones de alto riesgo no reconocidas en la primera. Las mayores diferencias se observaron en varones mayores de 55 años. La tabla calibrada puede permitir adoptar decisiones clínicas más adecuadas al acercarse en mayor medida a nuestra realidad epidemiológica.

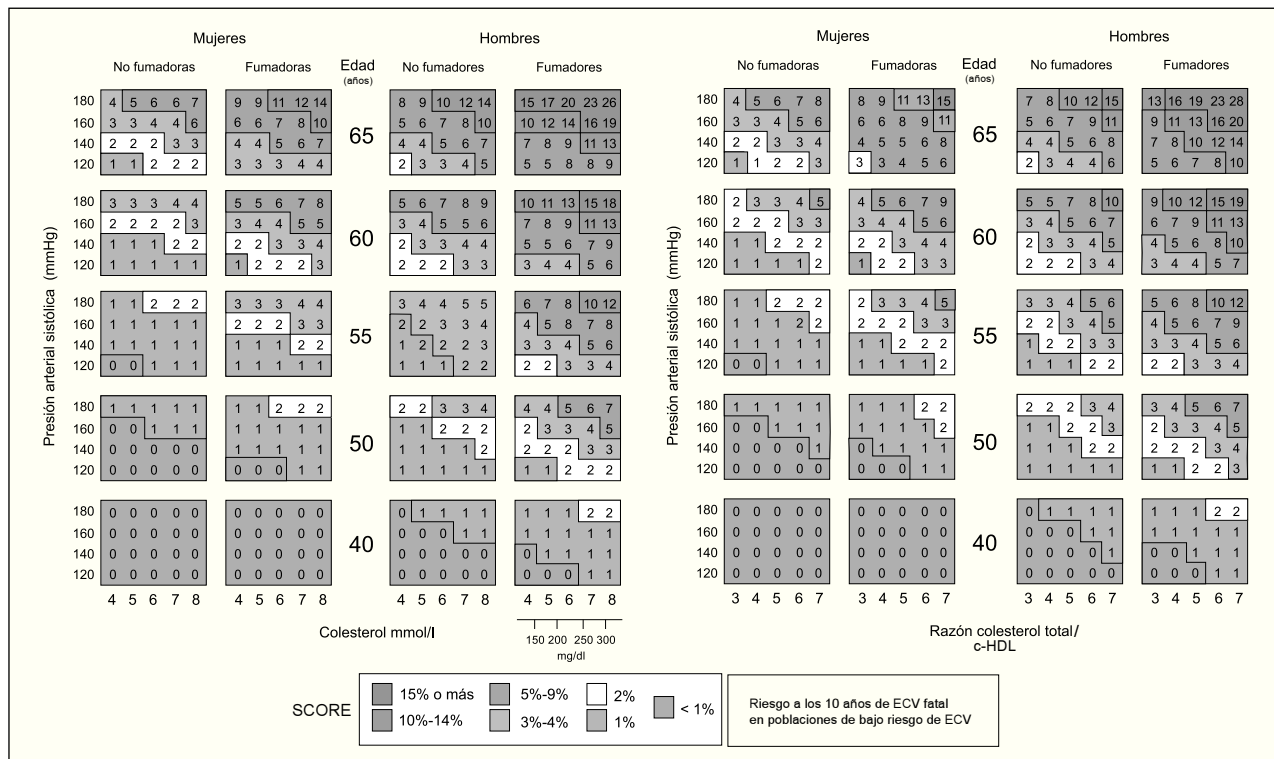


Figura 2. Tablas SCORE para el cálculo del riesgo cardiovascular. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) fatal en poblaciones con bajo riesgo de ECV, según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total (CT) (tabla izquierda) o razón CT/colecsterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) (tabla derecha). © The European Society of Cardiology.

Otro aspecto de gran interés es que existe una versión electrónica¹⁰ e interactiva de las tablas de riesgo SCORE denominada HeartScore® que puede instalarse en un ordenador con sistema operativo Windows® y que también posibilita el cálculo a través de Internet. Se puede usar fácil y rápidamente. Presenta el RCV absoluto en forma de gráfico y aporta información añadida resaltando el área clínica sobre la que actuar de forma prioritaria.

Dado que la tabla sólo utiliza 5 FRCV para el cálculo del riesgo de mortalidad cardiovascular (RMCV) y que se conocen otros factores que cuando se asocian a los anteriores empeoran el pronóstico (a pesar de que su inclusión en la función no mejora significativamente la predicción del RCV), se ha propuesto considerarlos en el cálculo de manera cualitativa, posibilitando que el individuo en estudio, si presenta con la tabla un riesgo bajo y la presencia de 2 o más factores modificadores o un riesgo moderado y la presencia de 1 o más factores modificadores, pueda ser considerado de riesgo alto. Los factores modificadores también llamados “calificadores” del RCV son: antecedentes familiares prematuros (< 55 años en varones y < 65 años en mujeres) de ECV, sedentarismo, obesidad y obesidad abdominal (perímetro de cintura > 102 cm en el varón y 88 cm en la mujer), portadores de un síndrome metabólico, deficiencias sociales, c-HDL bajo y/o TG altos, microalbuminuria, proteína C reactiva, lipoproteína A y especialmente los individuos asintomáticos con evidencia de arteriosclerosis en algún territorio vascular (ITB reduci-

do o lesiones carotídeas en ecografía o aumento del calcio coronario medido por tomografía axial).

En cuanto a la utilización de la tabla⁷ (fig. 2), su diseño permite un uso sencillo. Se elige primero la columna en función del sexo y la condición de fumador y la fila correspondiente a la edad del individuo, con lo que seleccionaremos uno de los 20 principales. Ya en este cuadro buscaremos la celda en la que coincida la fila que contenga el valor de su PA sistólica y la columna que contenga el valor del CT. Ésta tendrá un determinado color y un valor numérico que nos permitirá estimar el RMCV absoluto del individuo.

El RCV solamente se debe calcular en prevención primaria. A quienes no se debe calcular el RCV con la tabla (todos superarán el RCV estimado como alto) es a: pacientes ya diagnosticados de ECV (prevención secundaria); individuos con CT > 320 mg/dl (8 mmol/l), c-LDL > 240 mg/dl (6 mmol/l) y/o PA > 180/110 mmHg; diabéticos tipo 2, o tipo 1 con microalbuminuria.

Las tablas SCORE sólo se pueden aplicar a personas de 40 a 65 años. No hay indicaciones claras sobre cómo estimar el riesgo en individuos que tengan edades fuera de este intervalo. Podremos considerar que los más ancianos tendrán, al menos, el mismo riesgo que presentarán a los 65 años.

La mujer, en cualquier tramo de edad, parece que tiene un riesgo menor que el hombre. Sin embargo, mueren más mujeres que hombres de ECV. Al observar las tablas podemos

Presión arterial sistólica (mmHg)	No fumador								Fumador							
180	3	3	4	5	6				6	7	8	10	12			
160	2	3	3	4	4				4	5	6	7	8			
140	1	2	2	2	3				3	3	4	5	6			
120	1	1	1	2	2				2	2	3	3	4			
	4	5	6	7	8				4	5	6	7	8			
	Colesterol mmol/l															

Figura 3. Tabla de riesgo relativo. © The European Society of Cardiology.

ver que su riesgo está simplemente diferido unos 8 años con respecto a los varones. La mujer tiene mayor expectativa de vida que el varón pero no menos morbilidad.

Al valorar el RMCV y no morbilidad se "penaliza" mucho la edad y, por tanto, las personas mayores estarán sobreestimadas.

El RMCV entre 40-55 años es mínimo. Los jóvenes, por tanto presentan riesgos muy bajos en muchas situaciones a pesar de poder tener alta carga de FRCV. Para paliar este problema las Guías Europeas de 2003 recomendaban en esta situación extrapolar el RCV del sujeto joven a la edad de 60 años y tomar decisiones en función del RMCV que entonces tuviera. La adaptación española de la Guía Europea del CEIPC en 2004 no lo recomendaba hacer por considerarlo controvertido en nuestro país. En 2007 se ha aconsejado valorar el RCV en adultos jóvenes, además de por sus cifras absolutas, por la valoración del riesgo relativo que presente el sujeto al compararlo con personas de su misma edad y sexo sin FRCV, para mostrar la necesidad de cambios en el estilo de vida. Se han elaborado unas tablas muy sencillas para medir este riesgo y tomar decisiones más ajustadas a la situación clínica (fig. 3). Es evidente que si no se toman medidas preventivas, el riesgo absoluto pasado unos años será mucho mayor y resultará bastante más complejo, si fuera posible, evitar la progresión de la ECV.

No se considera en la función la mortalidad CV por encima de los 65 años cuando supone las dos terceras partes del total. Al medir sólo el RMCV a los 10 años y no tener en cuenta la morbilidad, se aleja conceptualmente de la realidad clínica y de los objetivos primarios de los grandes ensayos clínicos que valoran la eficacia del tratamiento farmacológico de los FRCV.

Las Guías del III y IV Joint Task Force, igual que la del ATP III consideran la diabetes como de alto RCV por lo que no recomienda realizarles el cálculo con la tabla SCORE y por tanto los objetivos de control son los de prevención secundaria. Esta cuestión avalada por distintos estudios ha sido corroborada recientemente por un estudio poblacional danés¹¹ sobre 3,3 millones de personas en pacientes de 30 años o mayores, de los cuales 71.801 (2,2%) tenían diabetes y 79.575 (2,4%) habían tenido un infarto agudo de miocardio (IAM) previo; concluye que los pacientes diabéticos de 30 años o más con diabetes mellitus que requiere tratamiento hipoglucemiante, a lo largo del estudio, en un periodo de seguimiento de 5 años (1997-2002), exhibieron un riesgo

comparable a los no diabéticos con un IAM previo, independientemente del sexo y del tipo de diabetes.

Los resultados de este estudio indican que todos los pacientes de 30 años de edad o más con diabetes que necesitan terapia para bajar la glucosa también deben recibir tratamiento intensivo para la prevención primaria de ECV, independientemente de otros factores de riesgo, el sexo, o el tipo de diabetes, con objetivos de prevención secundaria.

El hecho de que CEIPC y las distintas sociedades científicas recomienden SCORE se debe fundamentalmente a las ventajas que señalan en el documento y que recogemos textualmente a continuación:

- 1) El método es intuitivo y fácil de usar.
- 2) Considera la naturaleza multifactorial de la ECV.
- 3) Calcula el riesgo de todas las ECV: incluye todos los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) relacionados con ECV ateroesclerótica.
- 4) Utiliza el RCV mortal en vez del total. Los episodios de ECV no mortales varían según las definiciones, los métodos diagnósticos y a lo largo de los años.
- 5) La calibración de las tablas SCORE es posible conociendo la mortalidad cardiovascular y datos de prevalencia de los factores de riesgo de cada país.
- 6) Permite flexibilidad en el manejo: cuando no se puede alcanzar el nivel ideal en un factor de riesgo se puede bajar el riesgo total mediante la reducción de los otros factores de riesgo.
- 7) Establece un lenguaje común de riesgo para los clínicos.
- 8) Muestra cómo el riesgo aumenta con la edad.
- 9) La nueva tabla de riesgo relativo ilustra cómo una persona joven con un riesgo absoluto bajo puede estar en una situación de riesgo relativo elevado y susceptible de intervención para reducirlo.
- 10) El uso generalizado de un único método de cálculo facilita un consenso nacional y europeo para poder estimar el RCV de manera homogénea y poder realizar comparaciones entre regiones y poblaciones diversas y así evitar la confusión existente ante la elección de una u otra tabla en los profesionales que tienen que medir el RCV, mejorando de esta forma el grado de utilización de la estimación del RCV, escasamente incorporado en la práctica clínica habitual.
- 11) De la observación de la tabla anterior se puede también inferir que la sensibilidad y el valor predictivo positivo de ambas, utilizando en REGICOR el punto de corte en 10%, son muy similares.

Las tablas son instrumentos imperfectos, pero, hasta este momento, en tanto no tengamos la información procedente de una cohorte española de dimensiones adecuadas, no podremos disponer de una función de la que se pueda obtener con mayor fiabilidad la estimación del RCV de nuestra población. La buena noticia es que en la actualidad existe un proyecto en esta dirección denominado Estudio Hermes¹² que se está desarrollando en Cataluña. En cualquier caso, siempre será mejor utilizar una tabla en prevención primaria, por imperfecta que sea, y estimar el RCV de manera habitual en nuestras consultas para así conociendo el RCV absoluto del paciente tomar una decisión terapéutica con rigor y fundamento científico.

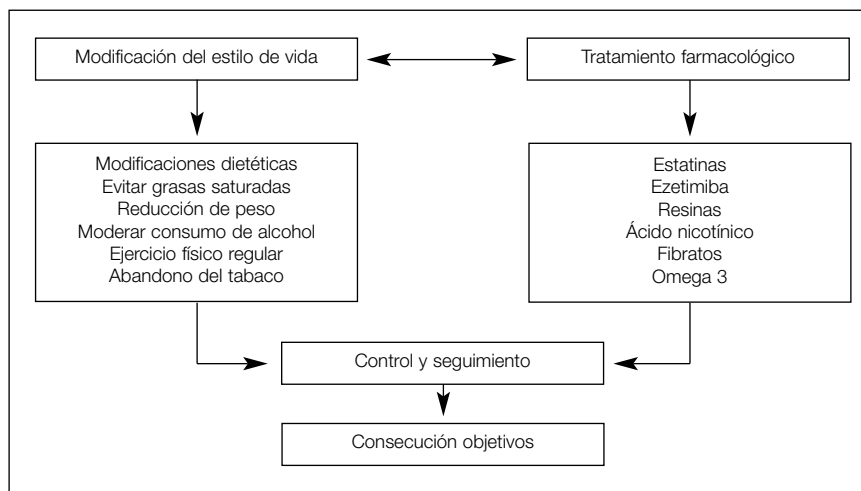


Figura 4. Estrategias de tratamiento en las dislipemias.

Díaz Rodríguez A. Las dislipemias como factor de riesgo cardiovascular. Prevención primaria y prevención secundaria en Atención Primaria. El Médico Interactivo 2009.

Objetivos de control en prevención primaria

Después de conocer el RCV ya podemos establecer los objetivos de control terapéuticos. Las guías americanas del NCEP (*National Cholesterol Education Program*)-ATP III no han modificado las cifras objetivo de control del colesterol; no sucede lo mismo con los objetivos del IV Documento Conjunto de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular de 2007, donde establecen un c-LDL < 115 mg/dl como cifra objetivo para prevención primaria. Tras la adaptación para España de dicho IV Documento Conjunto de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular, realizada por el CEIPC en 2008, quedarían como objetivos para prevención primaria un c-LDL < 130 mg/dl. En la tabla 1 se muestran los objetivos de prevención primaria y secundaria de las dos guías de consenso más importantes.

Los pacientes de alto riesgo se pueden beneficiar de una intervención orientada a la detección, estratificación y control del RCV individual. Aunque los individuos de alto riesgo son los que tienen más posibilidades de obtener un beneficio clínico con las intervenciones preventivas, la mayoría de los casos de ECV se dan en sujetos con riesgo bajo o intermedio, por ser ésta una población mucho más numerosa, fenómeno conocido como la paradoja de Rose¹³.

Control integral de todos los factores de riesgo cardiovascular en prevención primaria

En la población general, además de conseguir los objetivos lipídicos se debe reducir el RCV global controlando intensivamente todos los FRCV presentes en un individuo recomendándose en prevención primaria^{7,8}:

1) Favorecer que todos los individuos con bajo riesgo de ECV se mantengan toda la vida en esa situación, y ayudar a los que tienen un RCV aumentado a reducirlo.

2) Conseguir que la población tienda a mantenerse saludable:

- No fumar.
- Seleccionar alimentos saludables.

– Actividad física: 30 minutos de actividad moderada diaria.

- IMC < 25 y evitar la obesidad central.
- PA < 140/90 mmHg.
- CT < 5 mmol/l (200 mg/dl).
- LDL < 3 mmol/l (130 mg/dl).
- Glucemia < 6 mmol/l (110 mg/dl).

Tratamiento de la dislipemia en prevención primaria

El tratamiento de la dislipemia se fundamenta en dos pilares (fig. 4):

1) Los cambios en el estilo de vida, tratamiento de primera línea. Las intervenciones sobre tabaquismo, dieta, reducción del peso corporal y ejercicio físico se abordarán en el capítulo correspondiente de la presente publicación. Con estas intervenciones podemos reducir las cifras de c-LDL hasta un 30%.

2) El tratamiento farmacológico, seleccionando los fármacos adecuados, constituye el otro pilar del tratamiento, consiguiendo reducciones de hasta el 65% del c-LDL. Las estatinas son los hipolipemiantes de elección, ya que han demostrado reducir el número de episodios coronarios y la mortalidad coronaria en numerosos estudios y metaanálisis de estudios en prevención primaria¹⁴⁻²³. Los resultados del análisis de metarregresión de Robinson JG et al²⁴ indican que, con independencia de la estrategia hipolipemiente, el beneficio pronóstico de dicho tratamiento observado en 19 ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria se explica de forma casi exclusiva por la reducción del c-LDL. Por tanto, con base en los resultados de este análisis, la selección del tratamiento hipolipemiente debe guiarse por su eficacia en reducir el c-LDL en función de los objetivos lipídicos de cada paciente.

Con estas dos intervenciones tendremos que controlar a nuestros pacientes para lograr los objetivos marcados para la prevención primaria.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Se entiende por prevención secundaria cardiovascular, aquellas actuaciones encaminadas a evitar un nuevo episodio cardiovascular en individuos que ya han padecido una ECV, (CI, ECV, nefropatía, enfermedad arterial periférica). Podemos considerar también prevención secundaria el tratamiento en pacientes que, sin haber tenido un episodio cardiovascular, presentan enfermedad aterosclerótica conocida y alto RCV, como sucede con la diabetes mellitus tipo 2 o la diabetes tipo 1 con microalbuminuria y las dislipemias primarias aterogénicas (hipercolesterolemia familiar, hiperlipemia familiar combinada y disbetalipoproteinemia). *Por tanto, en prevención secundaria no es necesario calcular el RCV, ya que éste es siempre muy alto.*

Los objetivos primordiales de la prevención secundaria de la ECV son:

- 1) Aumentar la supervivencia.
- 2) Disminuir la morbilidad y la mortalidad.
- 3) Mejorar la calidad de vida.

Para cumplir estos objetivos se requieren una serie de actividades necesarias: el cambio de su estilo de vida, el control integral de todos los FRCV, el tratamiento farmacológico precoz con la intensidad suficiente para lograr los objetivos de control y la adherencia al tratamiento farmacológico. Estas actividades multifactoriales y multidisciplinarias suponen desafíos importantes para los profesionales, los pacientes, la comunidad donde residen y para el Sistema de Salud.

Los pacientes con ECV establecida son los de mayor riesgo cardiovascular y por lo tanto, según la evidencia clínica disponible, son los que más se benefician de las intervenciones sanitarias de prevención secundaria, por ello, se deben establecer las prioridades de la prevención cardiovascular⁷ por orden de coste-efectividad, tratando más intensivamente a los pacientes con mayor riesgo:

- 1) Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida.
- 2) Pacientes asintomáticos con RCV elevado debido a:
 - a) Múltiples factores de riesgo que producen un $RCV \geq 5\%$ según SCORE.
 - b) Diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 con microalbuminuria.
 - c) Aumento marcado de los FR individuales especialmente si se acompaña de afectación de órganos diana.
- 3) Familiares de pacientes con ECV prematura o con muy alto riesgo.

La prevención secundaria de la CI es prioritaria en la práctica clínica. En estos pacientes existe un alto riesgo de recidiva y muerte precoz. Haremos un somero análisis desde el punto de vista epidemiológico de la CI, que aporta justificación a las actuaciones propuestas.

La CI es la primera causa de muerte en los varones y la segunda en las mujeres en la población española^{25,26}. El sustrato anatomofisiopatológico común es la arteriosclerosis, proceso multifactorial al que contribuyen numerosos factores de riesgo que estarán presentes hasta en el 90% de

los pacientes. Los más frecuentes van a ser el aumento de CT, c-LDL y los TG, la disminución de c-HDL, el tabaquismo, la HTA y la diabetes tipo 2. De todos ellos el c-LDL es el más importante²⁷ dado el beneficio demostrado que conlleva su disminución en la práctica clínica en cuanto a la reducción de la mortalidad general, la mortalidad coronaria y la aparición de nuevos eventos cardiovasculares.

La CI presenta distintos tipos de manifestaciones iniciales. En el 45% de los casos aparece como un síndrome coronario agudo (SCA), término que engloba varias manifestaciones clínicas: angor inestable, IAM no Q o subendocárdico, IAM Q o transmural. En el 40% de los casos se manifiesta como angina estable y en un 15-20% de los casos debuta como una muerte súbita. El sustrato que subyace en los SCA es la rotura y posterior complicación de una placa de ateroma. Las placas más vulnerables suelen ser poco obstructivas, pero están constituidas por un gran núcleo lipídico rodeado de una delgada capa fibrosa. La rotura de esta fina cubierta permite la exposición de las superficies procoagulantes y protrombóticas del núcleo lipídico al flujo circulatorio, provocando la activación de las plaquetas y la formación de trombos. La oclusión brusca de la arteria es la responsable del SCA.

Las concentraciones de lípidos plasmáticos continúan sin medirse en muchos pacientes con CI a pesar del desarrollo de guías de práctica clínica para su control, que inciden en esta necesidad. En otros casos, las concentraciones de colesterol exceden a las recomendadas en los objetivos de control de las guías clínicas²⁸. El grado de control de los pacientes españoles atendidos en atención primaria en prevención secundaria es muy bajo; si bien el tratamiento farmacológico de la dislipemias es moderadamente alto (tres de cada cuatro pacientes lo reciben), el grado de control es bajo pues sólo uno de cada tres dislipémicos diagnosticados y tratados está controlado adecuadamente²⁹. En prevención secundaria, sólo se alcanzan objetivos de control ($LDL < 100$ mg/dl) en el 20% de los pacientes^{30,31} cuando deberían estar controlados todos los pacientes. Este grado de control aumenta hasta el 42,5% en las consultas de cardiología³².

A nivel europeo se han publicado los resultados comparativos de los estudios EUROASPIRE I, II y III³³ realizados en 1996, 2000 y 2007 respectivamente, y con relación a la dislipemia se pudo observar que la proporción con $c\text{-LDL} \geq 2,5$ mmol/l (96 mg/dl) descendió desde 96,4% en EUROASPIRE I a 78,1% en el II y 47,5% en el III ($p < 0,0001$), poniéndose en relación con el progresivo mayor uso de estatinas (18,1%; 57,3% y 87% respectivamente).

Son numerosas las causas para no alcanzar los objetivos, y entre las más importantes figuran la sobrestimación del control real de los pacientes por parte de los médicos, la inercia terapéutica clínica (conducta terapéutica más conservadora ante pacientes realmente mal controlados) y el incumplimiento terapéutico.

Aunque se ha avanzado mucho en el número de pacientes que tienen prescritos tratamientos con fármacos

hipolipemiantes y se ha mejorado el control en los pacientes atendidos en consultas especializadas, existe un amplio margen de mejora del control lipídico en prevención secundaria en el ámbito de la atención primaria, máxime cuando en la actualidad disponemos de un arsenal terapéutico, que pautado de forma correcta y con la intensidad necesaria, permite alcanzar los objetivos de control en la mayoría de los pacientes de una forma segura y a un coste razonable.

Objetivos terapéuticos en prevención secundaria

El objetivo primario del tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención secundaria es disminuir los niveles de c-LDL por los beneficios que conlleva. Los resultados de numerosos ensayos clínicos con tratamiento hipolipemiante confirman la relación directa entre la reducción del c-LDL con el tratamiento, el riesgo absoluto de eventos coronarios y la disminución de la morbimortalidad cardiovascular, y que mayores reducciones del c-LDL se asocian a mayores beneficios clínicos. La cifra óptima podría situarse entre 50-70 mg/dl. Incluso se podría predecir que en prevención secundaria la tasa de eventos coronarios se aproxima a cero para unas concentraciones de LDL de 30 mg/dl³⁴.

Los resultados del metanálisis CTT³⁵ señalan que la reducción del riesgo es proporcional a la disminución absoluta del c-LDL y que la proporción de la reducción del riesgo es independiente de las concentraciones basales de colesterol y otras características (edad, sexo o enfermedad cardiovascular).

Actualmente se dispone de suficiente evidencia en los pacientes en prevención secundaria de que el c-LDL *cuanto más bajo esté mejor*. Cuando observamos la relación entre el LDL y el riesgo relativo (RR) para el desarrollo de enfermedad coronaria mediante regresión logística se comprueba que a medida que reducimos el c-LDL se observa una disminución lineal en el RR de CI e ictus, obteniendo beneficios en la reducción de c-LDL hasta 40 mg/dl que equivale a un RR = 1³⁶. Estos datos sugieren que por cada reducción de 30 mg/dl en c-LDL, el riesgo relativo disminuye proporcionalmente en un 30% para enfermedad coronaria; por cada disminución en el c-LDL de 1 mmol/dl (39 mg/dl) el RR de ictus disminuye en un 20%. Tomando como base estas consideraciones previas, las recomendaciones recogidas en las Guías de Práctica Clínica son muy similares a este respecto.

Existe consenso en alcanzar un c-LDL < 100 mg/dl en prevención secundaria y, en pacientes de muy alto riesgo, se persigue un objetivo c-LDL < 70-80 mg/dl si es factible (tabla 1), poniendo de nuevo énfasis en que hoy en día es posible alcanzarlos en la mayoría de los casos con los fármacos disponibles. Alcanzar los objetivos de control de c-LDL y tenerlo lo más bajo posible es lo fundamental en prevención secundaria para evitar la aparición de nuevos eventos y disminuir el impacto de la ECV en la población.

Los niveles de c-HDL y TG son indicadores de incremento del RCV, se consideran objetivos secundarios del tratamiento, y su adecuado control disminuye el riesgo

residual que persiste en estos pacientes a pesar de alcanzar los objetivos de control de c-LDL. Se considera que cifras de TG > 200 mg/dl aumentan el riesgo coronario y cifras superiores a 1.000 mg/dl conllevan un riesgo de pancreatitis aguda. En prevención secundaria se recomiendan unos niveles de TG < 150 mg/dl y unos niveles de c-HDL > 40 mg/dl en hombres y > 45 mg/dl en mujeres para disminuir el citado riesgo residual.

Cuando los niveles de TG son > 200 mg/dl, la fórmula de Friedewald para el cálculo del c-LDL pierde precisión y con niveles de TG > 400 mg/dl, no sirve para su cálculo. En esta circunstancia concreta, mientras no dispongamos de la determinación directa del c-LDL en atención primaria, se recomienda usar como objetivo terapéutico primario el colesterol no-HDL. El objetivo de colesterol no-HDL en prevención secundaria es < 130 mg/dl.

Estrategia terapéutica y manejo del paciente con enfermedad cardiovascular en prevención secundaria orientada a la consecución de objetivos

La estrategia terapéutica recomendada para el manejo de la ECV en atención primaria más adecuada es realizar de forma secuencial y estructurada las actividades recogidas en el capítulo "Estrategias de control y seguimiento orientado a la consecución de objetivos: la asignatura pendiente" incluido en esta publicación. El CEIPC propone un algoritmo⁸ adaptado de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular adaptado para España (fig. 5) para el manejo del paciente dislipémico en función del RCV. Se reafirma la tesis antes recogida en cuanto a que no se debe calcular el RCV en prevención secundaria al tener todos los pacientes de alto riesgo.

Las estrategias de control pasan por *tratar intensivamente con fármacos hipolipemiantes además de implementar las modificaciones en el estilo de vida para lograr un c-LDL < 2,5 mmol/l (~100 mg/dl) o < 2 mmol/l (~80 mg/dl) si es factible, así como un control intensivo de todos los otros FRCV presentes en el paciente.*

No debemos olvidar que, cuando hablamos de prevención secundaria, nos estamos refiriendo a pacientes que ya tienen ECV en cualquiera de sus vertientes, dislipemias primarias aterogénicas y/o diabéticos, y que nuestras actuaciones a través del diagnóstico y tratamiento precoz están dirigidas a evitar nuevos eventos³⁷ (tabla 2).

Según las actuales Guías de Práctica Clínica, en los pacientes con ECV establecida, *se recomienda un control estricto de los FRCV* que incluya además del control de la dislipemia, el abandono del hábito tabáquico, la actividad física regular, en caso de existir obesidad o sobrepeso, normalizar el peso, realizar una dieta adecuada y el adecuado control de la PA y de la diabetes.

Las modificaciones del estilo de vida han de incluir, al menos:

El *abandono del hábito tabáquico* es un objetivo prioritario en los pacientes con CI. Aunque el beneficio del abandono es inmediato (desde los primeros días), el

Tabla 1. Objetivos de control del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad*

Objetivos del NCEP (ATP III Revisión 2004) ⁶	Objetivos adaptados para España del CEIPC 2008 de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular 2007 ⁷
Prevención secundaria	
Riesgo alto CI o equivalentes de riesgo de CI** y RCV > 20% a 10 años: – LDL < 100 mg/dl, < 70 mg/dl opcionalmente en muy alto RCV – Inicio del tratamiento farmacológico: LDL ≥ 100 mg/dl, opcionalmente con LDL < 100 mg/dl en muy alto RCV	Pacientes con ECV arteriosclerótica establecida, diabetes tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria y dislipemia primarias aterogénicas: – LDL < 100 mg/dl o < 80 mg/dl si es factible en muy alto RCV – Inicio del tratamiento farmacológico: LDL ≥ 100 mg/dl
Prevención primaria	
Riesgo moderado alto 2 o más factores de riesgo***. RCV 10-20% a 10 años: – Objetivo LDL < 130 mg/dl – Inicio del tratamiento farmacológico ≥ 130 mg/dl, opcional entre 100-129 mg/dl	RCV alto ≥ 5% – Objetivo LDL < 130 mg/dl – Inicio del tratamiento farmacológico 3 meses después de implementar modificaciones en el estilo de vida, si a pesar de ello el RCV ≥ 5%
Riesgo moderado 2 o más factores de riesgo. RCV < 10% a 10 años: – Objetivo LDL < 130 mg/dl – Inicio del tratamiento farmacológico ≥ 160 mg/dl	RCV < 5% – Objetivo LDL < 130 mg/dl – Inicio del tratamiento farmacológico 12 meses después de implementar modificaciones en el estilo de vida, si a pesar de ello el RCV ≥ 5%
Riesgo bajo 0-1 factores de riesgo: – Objetivo LDL < 160 mg/dl – Inicio del tratamiento farmacológico ≥ 190 mg/dl, opcional entre 160-189 mg/dl	

*Siempre irá precedido de modificaciones en el estilo de vida.

**Cardiopatía isquémica (CI) incluye: infarto de miocardio, angina estable o inestable y angioplastia. Equivalente de riesgo de CI incluye: enfermedad arterial periférica, aneurisma aorta abdominal, enfermedad de la arteria carótidea (ictus o accidente isquémico transitorio, obstrucción de la arteria carótida > 50%) y diabetes.

***Factores de riesgo: tabaco, hipertensión arterial (presión arterial ≥ 140/90 mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo, lipoproteínas de alta densidad < 40 mg/dl, historia familiar de CI prematura (antes de los 55 años en varones familiares de primer grado, y antes de los 65 años en mujeres familiares de primer grado) y edad (≥ 45 años en varones y ≥ 55 años en mujeres).

ATP III: *Adult Treatment Panel III*; CEIPC: Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; NCEP: *National Cholesterol Education Program*; RCV: riesgo cardiovascular.

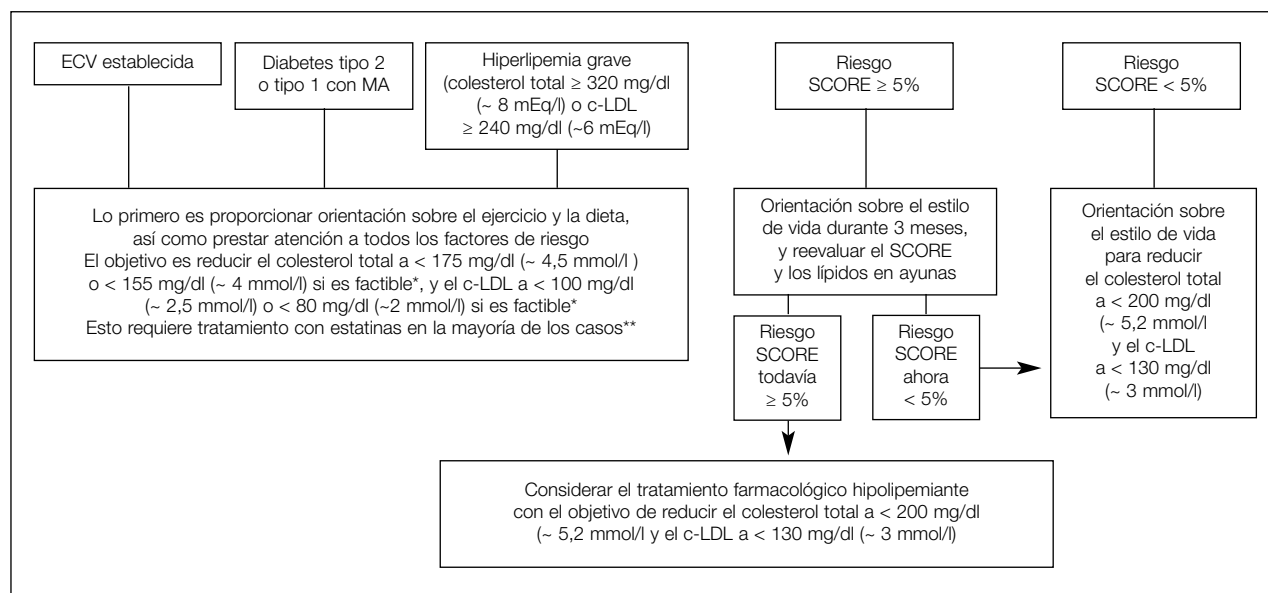


Figura 5. Manejo de los lípidos en función del riesgo cardiovascular. En todos los casos hay que buscar y abordar todos los factores de riesgo. Aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, diabetes tipo 2 o de tipo 1 con microalbuminuria (MA) o con hiperlipemia grave ya tienen un riesgo elevado. Para las demás personas se pueden usar las tablas SCORE para calcular el riesgo de mortalidad cardiovascular total en prevención primaria. Los objetivos del tratamiento no están definidos para el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y los triglicéridos, pero un c-HDL < 1 mmol/l (40 mg/dl) para los varones y < 1,2 mmol/l (45 mg/dl) para las mujeres, y unos triglicéridos en ayunas de 1,7 mmol/l (150 mg/dl) son unos marcadores de riesgo cardiovascular aumentado. c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

*Particularmente en pacientes de especial riesgo.

**Algunos grupos recomiendan estatinas para todos los pacientes con ECV y la mayoría de los pacientes diabéticos independientemente de los valores basales. Tomada de Lobos Bejarano JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica del CEIPC 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sanidad 2008.

Tabla 2. Manejo del paciente con enfermedad cardiovascular en Atención Primaria

Identificación de los FRCV

Control estricto de todos los FRCV y modificación del estilo de vida, con los siguientes objetivos:

- Abandono del hábito tabáquico
- Realización de ejercicio físico
- Buscar el peso ideal, sobre todo en sobrepeso/obesidad
- Dieta mediterránea
- En hipertensos, objetivo PA < 130/80 mmHg y dieta sosa
- En diabéticos, glucemia < 110 mg/dl y HbA1c < 6,5%

Tratamiento farmacológico

Control y seguimiento para conseguir objetivos

Estrategias de prevención para evitar nuevos eventos

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PA: presión arterial.

Modificada de Díaz Rodríguez A. Dislipemia y cardiopatía isquémica. SEMERGEN.Doc Dislipemias: 59-65. Edicomplet 2009.

riesgo tarda aproximadamente dos años en igualarse a la población no fumadora³⁸.

La *realización de ejercicio físico* proporciona un aumento de la capacidad funcional y del consumo máximo de oxígeno, mejora la capacidad de esfuerzo submáximo prolongado, mejora el perfil lipídico (disminuye CT, LDL y TG, y aumenta el HDL), glucémico y tensional, mejora la calidad de vida, mejora la sensación de bienestar, reduce la depresión y la ansiedad, y contribuye a la modificación de otros FRCV como el tabaquismo y la reducción de peso. En los programas de rehabilitación basados en el ámbito hospitalario, se ha llegado a documentar una importante y significativa mayor reincorporación al trabajo de los pacientes³⁹. Se recomienda la realización de ejercicio físico adaptado a las características físicas y limitaciones individuales (30 minutos la mayoría de los días de la semana pueden aportar importantes beneficios).

En los pacientes obesos o con sobrepeso, el objetivo es alcanzar el peso ideal con un IMC lo más próximo a 25, de forma realista, individualizada y compartida con el enfermo. Reducciones moderadas del 5-10% sobre la situación de partida puede ser un objetivo apropiado para muchos pacientes⁴⁰.

La *dieta es un de los pilares básicos del tratamiento no farmacológico* en prevención secundaria. Con la *dieta mediterránea* (sustituyendo las grasas saturadas de origen animal por grasas monoinsaturadas [ácido linoleico], frutas, verduras, hortalizas, pescados, cereales [trigo], consumo moderado de vino, rica en antioxidantes y fibra) se consiguió una reducción de la mortalidad coronaria del 65% en el estudio de Lyon⁴¹. Adicionalmente consigue una reducción del 5-15% de CT y LDL. Se aconseja limitar el consumo de carnes, leche y derivados e hidratos de carbono simples. La ingesta de grasas recomendadas debe ser menor del 30 % del total de calorías ingeridas (< 7% grasas saturadas, < 10% poliinsaturadas y > 20% de monoinsaturadas –aceite de oliva–).

La dieta forma parte de los cambios en el estilo de vida y debe asociarse a un incremento de la actividad física y al abandono del tabaco, junto con el consumo moderado de vino. Estas cuatro medidas son muy eficaces para obtener un aumento del HDL.

En pacientes hipertensos el objetivo es una PA < 130/80 mmHg⁸. En pacientes diabéticos, el control debe ser más estricto, el objetivo es una glucemia < 110 mg/dl y una Hb A1c < 6,5% si es factible⁸.

Tratamiento farmacológico de la dislipemia en prevención secundaria

Los objetivos terapéuticos de c-LDL pueden lograrse con diferentes fármacos en monoterapia (estatinas, ezetimiba, resinas, ácido nicotínico). En ocasiones será necesario el tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba, resinas o niacina de forma real y eficaz para mejorar el control y la supervivencia de los pacientes en prevención secundaria.

*Las estatinas son los fármacos de elección*³⁶ en monoterapia para disminuir los niveles de colesterol y de c-LDL en todos los individuos que lo precisen, pero muy especialmente en pacientes con ECV, CI y diabetes. Han demostrado disminuir el número de episodios cardiovasculares, la mortalidad total^{42,43} y a dosis altas evitan la progresión, estabilizan e incluso pueden revertir las placas de ateroma⁴⁴, con mínimos efectos adversos.

Las estatinas son los fármacos más potentes, disminuyen el c-LDL entre un 15% y un 55%, los TG en un 10-20% y pueden aumentar en un 5-15% el HDL con las dosis comercializadas en España. Más del 90% del efecto reductor del LDL se consigue en 4 semanas de tratamiento, de forma estable, y no se ha evidenciado tolerancia con el tratamiento crónico.

Los beneficios de las estatinas en la enfermedad coronaria estable de pacientes ambulatorios con dosis convencionales de estatinas frente a placebo están bien establecidos desde los estudios 4S⁴⁵, CARE⁴⁶, LIPID⁴⁷ y HPS⁴⁸.

Los tres principales ensayos con estatinas en el SCA son el MIRACL⁴⁹, el PROVE-IT⁵⁰ y el A a Z (fase Z)⁵¹; además de estos dos últimos, otros ensayos clínicos han comparado la terapia convencional con la intensiva en los pacientes coronarios: GREACE⁵², TNT⁵³ e IDEAL⁵⁴. El reciente metanálisis de Josan Kiranbir et al⁵⁵ corrobora los resultados obtenidos en los ensayos anteriores, concluyendo que el régimen intensivo consigue reducir

ciones adicionales de LDL de 28 mg/dl (0,72 mmol/l) de forma segura, y que más de la mitad de los pacientes no alcanzan los objetivos de control en prevención secundaria (LDL < 2 mmol/l) a pesar del tratamiento intensivo con estatinas en monoterapia.

Ezetimiba en primer lugar está indicado en aquellos pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos que recomiendan las guías con las dosis máximas toleradas de estatinas. Adicionalmente está indicado también en monoterapia cuando las estatinas no se toleran y/o están contraindicadas.

El estudio SANDS demuestra que en el tratamiento intensivo para alcanzar cifras de c-LDL < 70 mg/dl (tanto con estatinas en monoterapia como con ezetimiba+estatinas) se observa una regresión de placa significativa frente a los tratamientos no intensivos con estatinas donde los pacientes quedaban con un c-LDL en torno a 100 mg/dl y donde se observó progresión de placa. Ello refuerza la importancia de reducir los niveles de c-LDL en pacientes de alto riesgo y que el c-LDL cuanto más bajo mejor. El estudio SEAS es el primero con ezetimiba donde se observa una reducción adicional (21%) de eventos isquémicos frente al brazo tratado con estatinas en monoterapia.

Las resinas son fármacos alternativos a las estatinas en monoterapia o en combinación con éstas. Sus indicaciones principales son las hipercolesterolemias debidas al aumento de LDL y la hipercolesterolemia familiar infantil. También se emplean si existe intolerancia a las estatinas o asociadas a éstas para potenciar sus efectos, siempre que los niveles de TG estén normales. Pueden utilizarse en insuficiencia renal y hepática. No están contraindicadas en el embarazo y son seguras en niños. Están contraindicadas en la disbetalipoproteinemia y en las hipertrigliceridemias. Uno de sus principales problemas es su mala tolerancia, lo que limita mucho su empleo en la práctica clínica habitual.

El ácido nicotínico puede utilizarse en combinación con estatinas cuando éstas no consiguen los efectos esperados sobre los niveles lipídicos y en monoterapia en los casos en que el tratamiento con estatinas no se considere apropiado o no sea tolerado por el paciente. Los pacientes tratados con esta asociación deberán continuar con medidas no farmacológicas tales como el control de la dieta y del peso y la realización de ejercicio.

Conclusión. En el control del paciente en prevención secundaria lo más importante es conseguir los objetivos de control, evitar "secundarismos" y lograr una buena adherencia al tratamiento a largo plazo; para ello es fundamental implementar las modificaciones en el estilo de vida a la vez que instauraremos tratamiento farmacológico intensivo con controles cada 6-8 semanas hasta conseguir los objetivos terapéuticos, realizando un perfil lipídico completo, transaminasas y creatinina en cada control o modificación en el plan de tratamiento. Cuando el paciente esté controlado se realizarán revisiones periódicas semestralmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panisello Royo JM. Actividades preventivas. Cálculo del RCV. Prevención Primaria y Prevención secundaria de la ECV. Semergen. Doc Dislipemias. Edicomplet. 2009;19-27. Disponible en: <http://www.semergen.es/semergendoc/>
2. Díaz Rodríguez A, García-Norro Herreros FJ, Fierro González D, Panisello Royo, JM, Rodríguez Arroyo LA, Serrano Cumpido A, et al. Documentos clínicos de Semergen. Semergen.Doc Dislipemias. Edicomplet; 2009. Disponible en: <http://www.semergen.es/semergendoc/>
3. Mantilla Morató T, Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Lago Deibe F, Llor Vilá C, Maiques Galán A, et al. Dislipemias. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria. 3.ª ed. Barcelona: semFYC Ediciones; 2007. (Grupo de dislipemias semFYC.)
4. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation. 1993;88:837-45.
5. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. JAMA. 2003;290:891-7.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). JAMA. 2001;285:2486-97. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm>
7. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J. 2007;28:2375-414. Disponible en: http://www.escardio.org/scinfo/Guidelines/cvd_prevention.pdf
8. Lobos JM, Royo MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación Española del CEIPC 2008. Rev Esp Salud Pública. 2008;82:581-616.
9. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):476-85.
10. Aplicación web HeartScore® [citado 15 enero 2005]. Disponible en: <http://www.heartscore.org/es/spanish/Pages/Welcomes.aspx>
11. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. Circulation. 2008;117(15):1945-54.
12. Protocolo del Estudio HERMES. Harmonización de las ecuaciones de riesgo en el mediterráneo sur de Europa. [serial online]. Barcelona; 2002 [citado 15 enero 2009]. Disponible en: http://www.regicor.org/fitxers_generals/Protocolo_HERMES.pdf
13. Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. BMJ. 1981;282:1847-51.
14. 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;333:1301-7.
15. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA. 1998;279:1615-22.
16. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, 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;361:1149-58.
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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;288:2998-3007.
18. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigators. Primary preven-

- tion of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
19. 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;368:1155-63.
 20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. The JUPITER Study. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
 21. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
 22. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. *Arch Intern Med*. 2006;166:2307-13.
 23. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
 24. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-62.
 25. Instituto Nacional de estadística. Defunciones según la causa de muerte 2006. Madrid: INE; 2008. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/prensa.htm>
 26. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.com/web/contenidos/secciones/71/informe-sea-2007>
 27. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
 28. Hobbs FDR, Erhardt L. REACT: physician perceptions and attitudes towards cholesterol guidelines. *Eur Heart J*. 2000;21:477.
 29. Civera F, Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, et al. Estudio Hispalipid. *Clin Invest Arterioscl*. 2003; 15 Supl 1:53-4.
 30. Tranche S, López I, Mostaza Prieto JM, Soler B, Mantilla MT, Taboada M, et al. Control de los factores de riesgo en prevención secundaria. Estudio PRESENAP. *Med Clin (Barc)*. 2006;38(5):250-9.
 31. Rodríguez-Roca G, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S, et al. Grado de control de la dislipemia en los pacientes españoles asistidos en atención primaria. Estudio LIPICAP. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18:226-38.
 32. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica: registro TRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):807-11.
 33. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
 34. O'Keefe JH Jr, CORDAIN L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2142-6.
 35. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
 36. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, et al; National Heart Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
 37. Díaz Rodríguez A. Dislipemias en situaciones especiales. Lípidos y cardiopatía isquémica. *Semerger.Doc de dislipemias*. Edicomplet. 2009;53-8. Disponible en: <http://www.semerger.es/semergendoc/>
 38. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309:901-11.
 39. De Pablo C, Maroto JM, Artigao R. Rehabilitación cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 1992;45(1):99.
 40. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2001;345: 892-902.
 41. 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;99:779-85.
 42. 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;333:1301-7.
 43. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
 44. Ridken PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
 45. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
 46. 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. *CARE*. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
 47. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
 48. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
 49. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators.. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled Trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
 50. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
 51. de Lemos J, Blazing M, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al; A to Z Investigators. early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. phase Z of the A to Z Trial. *JAMA*. 2004;292:137-1316.
 52. Spencer FA, Allogrè J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med*. 2004;140:857-866.
 53. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. TNT Study. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
 54. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
 55. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials *CMAJ*. 2008;178:576-84.