

La idea del colesterol y el papel de los hipolipemiantes en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

SUMARIO

1. La idea del colesterol. 2. Breve historia de los ensayos con hipolipemiantes
3. Prevención Primaria con hipolipemiantes. 4. Consensos y recomendaciones.
5. Bibliografía

PRESENTACIÓN

Existe una discordancia entre la consideración de las estatinas como fármacos de primera línea para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y la realidad de la evidencias disponibles. Pues cuando éstas se examinan, se ponen de manifiesto sus limitaciones preventivas en población sana.

Las intervenciones farmacológicas en población sana deben cumplir dos requisitos: 1) haber demostrado beneficios claros y clínicamente significativos. 2) tener un perfil de seguridad claramente establecido. No ha de olvidarse que no se trata de abordajes curativos individuales, sino de intervenciones de carácter poblacional y con efectos individuales probabilísticos ligados al riesgo basal. Pues bien, los ensayos clínicos con estatinas no dan una respuesta clara a estos requerimientos.

Además, existen dos elementos que crean confusión en la valoración de los efectos de las estatinas en personas de nuestro medio que no han sufrido cardiopatía isquémica. El primero de ellos, la procedencia de los ensayos, realizados todos en países de alto riesgo. El segundo, la difusión conjunta de resultados obtenidos en prevención primaria y secundaria.

Por ello, el objetivo de esta revisión es contribuir a definir el lugar de los hipolipemiantes en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

Puede adelantarse ya que, tras el análisis pormenorizado de la información disponible, nuestra conclusión queda perfectamente expresada en las palabras de Vrečer: "la prevención primaria con estatinas sólo proporciona mejoras en la morbilidad cardiovascular pequeñas y de escasa relevancia clínica".

RESUMEN

- La línea de pensamiento que defiende **la falta de consistencia de la hipótesis que relaciona causalmente los niveles altos de colesterol con la aparición de cardiopatía isquémica**, ha ido consolidándose a partir de los resultados de los estudios autopsicos, angiográficos, epidemiológicos y de intervención.
- **No está plenamente definida la relación de LDL elevado con la enfermedad CV**, ni las consecuencias para la mortalidad coronaria y no coronaria de niveles de **LDL muy bajos**
- Aunque se ha publicado un gran número de ensayos clínicos con hipolipemiantes, la información sobre su papel en prevención primaria procede básicamente de **ocho grandes ensayos, cinco de ellos con estatinas**.
- Los **ensayos en prevención primaria** con estatinas **han incluido grupos de pacientes en prevención secundaria** y/o pacientes de alto riesgo cardiovascular. Además **se han realizado en poblaciones con un riesgo CV basal tres veces superior** a la del sur de Europa. Su **validez externa** en población sana mediterránea es, por tanto, **escasa** (ver Sacylite 2004,1).
- Los ensayos en **prevención primaria no han logrado demostrar que los fármacos hipolipemiantes reduzcan la mortalidad** total, ni la mortalidad coronaria, ni la mortalidad cardiovascular (excepto WOSCOP con NNT a 5 años de 142).
- Las reducciones absolutas en **morbilidad coronaria** se sitúan en torno al 1,5-2%, equivalente a **NNT entre 49-73** pacientes para lograr evitar un nuevo acontecimiento. Estos NNT, ya altos, **se incrementan** notablemente **cuando el riesgo basal del paciente es bajo** o cuando se tiene en cuenta la efectividad.
- Los datos de los ensayos clínicos en prevención primaria son compatibles con la aparición de un **incremento de acontecimientos adversos no reconocidos en los grupos tratados con estatinas**, que podría llegar a anular los escasos beneficios CV obtenidos. La interrupción prematura de algunos ensayos clínicos y la falta de comunicación de acontecimientos adversos ha podido impedir obtener datos relevantes sobre la seguridad de las estatinas. La propia duración de los ensayos dificulta la valoración de la seguridad a largo plazo.
- Del conjunto de toda la información disponible se desprende que, **en población española** y del sur de Europa, **la intervención farmacológica con estatinas para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular ha de ser utilizada selectivamente**. En general, podría usarse en casos seleccionados de pacientes con alto riesgo cardiovascular, fundamentalmente varones.
- **Las recomendaciones de** los consensos internacionales-tipo, como el **NCEP, no son aplicables en nuestro medio**. De seguir sus pautas, se prescribirían estatinas a un 41 % de la población de 35 a 74 años, algo no sólo insostenible a la luz de las evidencias disponibles, sino inaceptable desde el punto de vista de una medicalización innecesaria de la población.

1/ La idea del colesterol

La idea del colesterol o **hipótesis lipídica** de la arterioesclerosis (AE), que sostiene la existencia de una cadena causal entre el consumo excesivo de grasas saturadas, el incremento de los niveles de colesterol y la aparición de manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular (ECV) **ha sido, desde su formulación, terreno abierto a la polémica.**

Los mismos datos empíricos procedentes de la investigación básica bioquímica y fisiopatológica, de estudios epidemiológicos y de estudios de intervención, **han sido valorados e interpretados de distinta forma**, de modo que un amplio grupo de científicos (McCormick, Skrabanek, Feinstein, Stehbens, Ravnskov, entre los más conocidos) ha destacado las inconsistencias de la hipótesis lipídica hasta el punto de cuestionarse su validez.

En los cuadros 1 y 2 se expone cada una de las posiciones. En el cuadro 3 se recogen algunos aspectos de la controversia sobre el papel del LDL.

CUADRO 1. Teoría estándar o hipótesis lipídica ^{1,2}

Los **argumentos principales** en los que se basa la hipótesis lipídica se pueden resumir en los siguientes puntos:

- **El LDL** es parte fundamental en la formación, maduración y, finalmente, inestabilidad de la **placa de ateroma**. En **modelos animales**, la inducción de hipercolesterolemia es prerequisite de aterogénesis.
- La aparición prematura de cardiopatía isquémica (CI) en las **formas genéticas** de hipercolesterolemia.
- Los hallazgos de diversos **estudios epidemiológicos** (Framingham, MRFIT, LRC) que demuestran la **relación directa** entre los niveles de **LDL o de CT y la tasa de CI**, en hombres y en mujeres, en pacientes con CI y sin ella e incluso en jóvenes. Además, en poblaciones con **niveles de colesterol altos**, se presenta **más aterosclerosis** y CI (Seven Countries) y los **emigrantes** de áreas con bajo nivel de colesterol, incrementan sus niveles, a la vez que sus tasas de CI, cuando se incorporan a ellas. Sólo en poblaciones con niveles de colesterol muy bajo (**LDL<100**) la **CI prácticamente está ausente**. Pero a partir de cifras de LDL>100 se incrementan progresivamente las tasas de aterogénesis y el riesgo de CI.
- Por último, los **ensayos de intervención** han demostrado la capacidad de los hipolipemiantes para reducir la morbimortalidad CV. Tal hecho se expresa en **frase-tipo** como: "Los ensayos preestatinas han proporcionado fuerte evidencia de que la terapia hipolipemiente reduce la incidencia de CI. Los ensayos con estatinas han extendido el beneficio a la reducción de mortalidad coronaria e incluso total".³ La hipótesis lipídica interpreta, finalmente, que los **estudios angiográficos** también han demostrado que la reducción del riesgo de CI sucede en hombres, mujeres, jóvenes, ancianos, diabéticos, hipertensos y con distintos niveles previos de colesterol total, LDL, HDL y TG, siendo los beneficios mayores en las intervenciones tempranas.

CUADRO 2. Teoría alternativa

La denominada '**paradoja francesa**' y otras situaciones paralelas, como la que se presenta en nuestro país, con alta prevalencia de FRCV y bajo índice de ECV (ver Sacylite RCV) parecen contradecir la teoría estándar, pero las explicaciones que se han ofrecido se atienen a esta teoría (factores protectores o ajustes de medición).

Sin embargo, **la teoría alternativa pretende ser una enmienda a la totalidad** de la hipótesis lipídica. Sus **argumentos** pueden resumirse del siguiente modo.

- **No existen datos empíricos sólidos que apoyen el papel causal** del colesterol y el LDL en la génesis de la aterosclerosis. Si realmente el colesterol fuera un factor causal los hallazgos epidemiológicos deberían ser más intensos, consistentes y coherentes. Tanto los estudios en **autopsias** como los **angiográficos** no revelan asociación colesterol-AE cuando se realizan ajustes.⁴
- Los **estudios epidemiológicos** muestran que **el colesterol no es un FRCV** en mayores de 47 años (Framingham), o se asocia más débilmente que otros⁵ o no se asocia cuando se ajustan otros factores de riesgo (Seven Countries⁶, ERIKA⁷). Tampoco está tan clara la interpretación de los estudios en **inmigrantes**⁸ y los pacientes con **hipercolesterolemia familiar** muestran una importante variabilidad en su RCV.⁹
- La existencia de datos que parecen apoyar la hipótesis lipídica habla únicamente a favor de que **el colesterol sea un mero marcador**, relacionado a su vez con algún otro factor verdaderamente causal y la asociación LDL-CI sería meramente estadística, como muchos de los múltiples factores de riesgo descritos. La prueba del nueve es que **las intervenciones**, dirigidas a disminuir los lípidos, tanto dietéticas como farmacológicas **no han logrado reducir la aparición de enfermedad cardiovascular de forma consistente**. Más aún, **los efectos de las estatinas**, fundamentalmente en prevención secundaria, **no se deberían a su acción hipolipemiente** sino a otros mecanismos.¹⁰
- Finalmente, **la apariencia compacta** y coherente que ofrece la hipótesis lipídica está fundamentada en la **selección de fuentes favorables**, la **exclusión** de datos empíricos desfavorables, las **citas erróneas** y la **magnificación** de ciertos efectos.⁸

CUADRO 3. La controversia sobre el LDL.

La discusión sobre el papel del LDL desborda el interés causal. **Hoy se está poniendo en duda su valor** como criterio principal para el inicio del tratamiento farmacológico y como forma de medir el logro de los objetivos del mismo.

La capacidad del LDL para predecir la aparición de enfermedad cardiovascular ha sido analizada recientemente por **Sniderman**. Su revisión recoge datos procedentes de amplios estudios prospectivos y de los grupos placebo e intervención de los ensayos con estatinas. La conclusión a la que llega es que el **LDL no predice la aparición de eventos coronarios a largo plazo** o sólo lo hace débilmente en varones jóvenes. Ninguno de los índices aterogénicos clásicos (CT/HDL, LDL/HDL) predicen eventos coronarios.¹¹

El **análisis de los ensayos clínicos en prevención primaria** al respecto muestra los siguientes resultados:

WOSCOP: los beneficios son **similares** en personas con LDL < y > de 189 mg/dl

AFCAPS: **no** se obtienen **beneficios** cuando el **LDL es < 157 mg/dl**

PROSPER: **no** se obtienen **beneficios** cuando el **LDL es ≤ 158 mg/dl**

ALLHAT: **no** obtienen **beneficios en ningún caso**, pero la tendencia es un **incremento de la mortalidad cuando LDL <130 mg/dl**

ASCOT: **no** ofrece datos

Por último, los estudios epidemiológicos muestran consistentemente que **los niveles bajos de colesterol y de LDL se relacionan con un incremento de mortalidad**, tanto coronaria como no coronaria. La discusión está entablada en el **carácter causal o no** de esta asociación y en sus repercusiones para los objetivos del tratamiento (muchos elementos de la controversia pueden leerse en un conjunto de cartas en el número 358 de The Lancet¹²).

2/ Breve historia de los ensayos con hipolipemiantes

Los **primeros estudios** con hipolipemiantes datan de los **años 70** y fueron realizados con **clofibrato** en prevención secundaria (Coronary Drug Project, Newcastle, Scottish)¹³. Cuando el clofibrato se ensayó en prevención primaria (OMS) el resultado más llamativo fue el **incremento de la mortalidad** en el grupo de intervención.

El siguiente gran estudio se realizó con **gemfibrozil** (Helsinki o HHS) y **marcó una tónica general** de los ensayos en prevención primaria: incluir fundamentalmente **varones con alto riesgo cardiovascular**.

Desde entonces no se ha publicado **ningún gran estudio con fibratos** en prevención primaria. Sólo se han ensayado en pequeños estudios con diabéticos (DIS, SENDCAP) y en prevención secundaria, bien en pacientes con HDL bajo (VA-HIT, BIP) bien con enfermedad arterial periférica (LEADER).

La década de los 90 se caracterizó por la aparición de **las estatinas**. Inicialmente se probó la lovastatina en pequeños ensayos en prevención secundaria. **El primer estudio** en prevención primaria, el **WOSCOP**, obtuvo resultados limitados, pero **coincidió** en el tiempo con la publicación de los primeros grandes ensayos en **prevención secundaria** (4S en 1994, CARE en 1996 y LIPID en 1998).

El último ensayo planteado exclusivamente en prevención primaria, y el primero que incluyó un pequeño porcentaje de mujeres, fue el **AFCAPS (1998)** que alcanzó en términos numéricos peores resultados que el WOSCOP. No obstante, la utilización de estatinas en prevención primaria fue creciendo durante toda la década de los 90, apoyada en parte en **la frecuente y confusa com-**

binación de los resultados de ensayos en prevención primaria y secundaria en artículos, consensos y meta-análisis.

Los problemas de seguridad ya apuntados en WOSCOP y en AFCAPS, se manifestaron de forma espectacular cuando Bayer en 2001 se vio obligada a retirar del mercado mundial la **cerivastatina**, al detectarse un incremento de rabdomiolisis y de muertes por fallo renal.

Los ensayos con estatinas publicados a partir de 2002 se caracterizan por ser **ensayos mixtos** con componente secundario principal (PROSPER, HPS) o realizados en pacientes con **situaciones específicas** (hipertensión arterial) y de alto riesgo (ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA). CARDS incluye diabéticos e hipertensos de alto riesgo.

Las **resinas** se han estudiado en prevención primaria en dos grandes ensayos: colestipol en el Upjohn y colestiramina en el LCR.

Pueden sacarse **tres conclusiones** de este breve recorrido histórico:

- a) **Las estatinas han ido relegando al resto** de los hipolipemiantes a usos específicos.
- b) **Los ensayos** con hipolipemiantes se han realizado fundamentalmente en **poblaciones con alto riesgo cardiovascular, especialmente** en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y/o accidente cerebrovascular (**prevención secundaria**).
- c) Se observa un **desplazamiento histórico de la investigación hacia la prevención secundaria**. Probablemente este hecho tenga que ver con los bajos resultados obtenidos por los hipolipemiantes en prevención primaria.

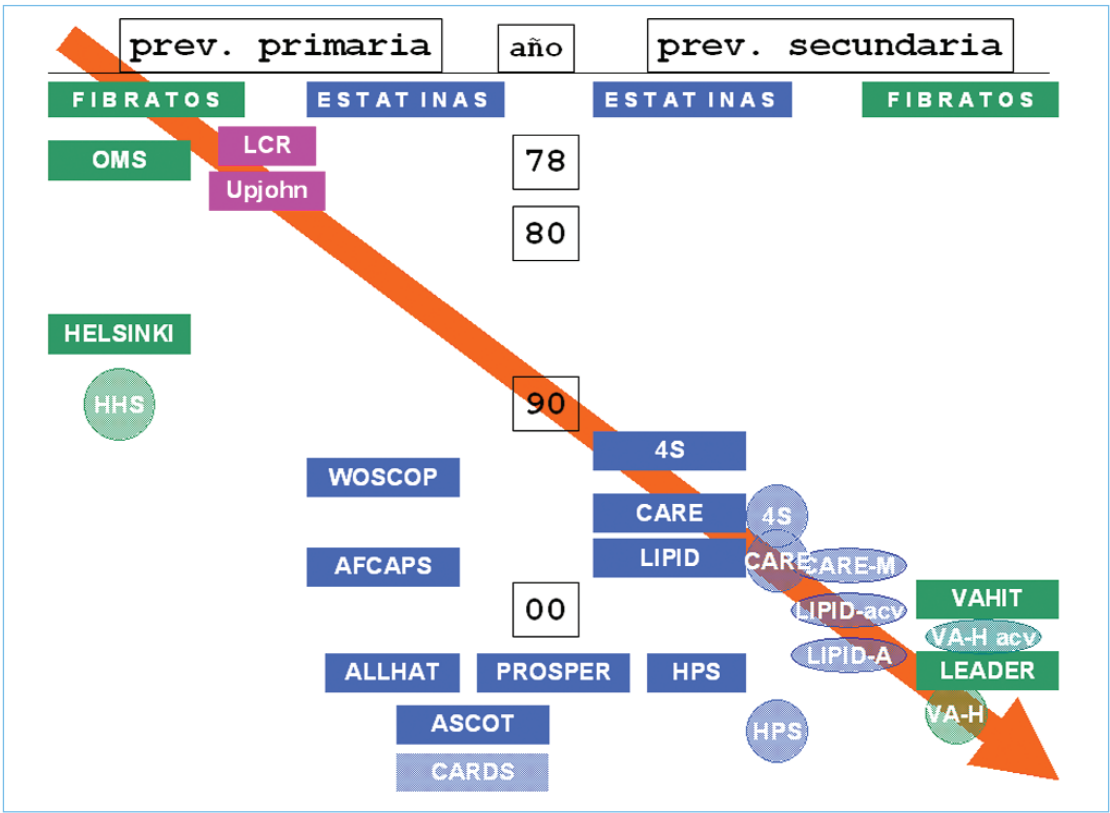


Figura 1. Evolución histórica de los ensayos con hipolipemiantes. En la figura se traza sobre una línea temporal la fecha de publicación de los grandes ensayos clínicos realizados con hipolipemiantes, diferenciándolos por grupo farmacológico (estatinas, fibratos y resinas-en fucsia-) y por tipo de intervención (primaria, secundaria). En el centro, se han colocado los ensayos mixtos y específicos. Los ensayos clínicos recogidos representan sólo una pequeña parte de los existentes, pero por su tamaño, duración y metodología, son los que se utilizan habitualmente para la toma de decisiones expresadas en guías, consensos y recomendaciones en general. No se mencionan los ensayos con ácido nicotínico, no comercializado en España. En la figura también se han recogido las publicaciones correspondientes a subgrupos de pacientes de estos mismos estudios. Se ha señalado con **círculos** los subgrupos de diabéticos y con **óvalos** los de mujeres (M), ancianos (A) y los estudios centrados en accidentes cerebrovasculares (acv).

	WOSCOP N Engl J Med 1995; 333:1301-8	AFCAPS JAMA 1998; 279: 1615-22	PROSPER Lancet 2002; 360: 1623-30	ALLHAT-LLT JAMA 2002; 288: 2998-3007	ASCOT LLA Lancet 2003; 361: 1149-58
año publicación	1995	1998	2002	2002	2003
fármaco	pravastatina, 40 mg	lovastatina, 20-40 mg	pravastatina, 40 mg	pravastatina, 40 mg	atorvastatina, 10 mg
n	6595	6605	3229	10355	10305
n estatina	3302	3304	1585	5170	5168
n placebo	3293	3301	1654	5185	5137
duración media (años)	4,9	5,2	3,2	4,8	3,3
población	Escocia oeste	California y Texas	Escocia, Irlanda y Holanda	Estados Unidos, Canada y Puerto Rico	Reino Unido, Irlanda, Países Nórdicos
criterios de inclusión					
edad	45-64	45-73 y 55-73	**70-82	>55	40-79
CT	> 252	180-264	**154-346		<250
LDL	> 155	130-190		120-189	
HDL		<45 y <47			
TG		<400	**<545	<350	<409
características basales					
% varones	100	85	**48	51	81
% prev 2ª	16%	0	** 44%	14%	9,70%
% > 65 años	0	21,4	**100	55,1	63,9 (>60 a.)
% HTA	16	22	**61,9	100	100
% DM	1	2,3	** 19%	35	24,5
% fumadores	44	12	**27	23	
edad media	55	58 V y 63 M	**75	66	63
CT medio	272	221	219	224	212
LDL medio	192	150	146	146	131
reducción parámetros BQ					
reducc CT en mg/dl (%)	54,4 (20%)	44 (19%)	ND	21,6 (9,6%)	42,3 (9,60%)
reducc LDL en mg/dl (%)	49,9 (26%)	41 (26%)	ND	24,2 (16,6%)	36,5 (29,1%)
mortalidad total					
estatina (%)	106 (3,21)	80 (2,42)*	ND	631 (12,21)	185 (3,58)
placebo (%)	135 (4,1)	77 (2,33)*	ND	641 (12,36)	212 (4,13)
OR	0,78 (0,60 a 1)	1,04 (0,76 a 1,43)	ND	0,99 (0,89 a 1,11)	0,87 (0,71 a 1,06)
RRR (IC 95%)	22 % (0 a 40)*	-3,8 % (-43 a 24)*	ND	1%	13,2%
RAR (%)	0,89	-0,09	ND	0,16	0,55
NNT	112	-1128	ND	635	183
mortalidad coronaria					
estatina (%)	38 (1,15)	11 (0,33)*	ND	160 (3,09)	ND
placebo (%)	58 (1,7)	15 (0,45)*	ND	162 (3,12)	ND
OR	0,72 (0,48 a 1,10)	0,73 (0,34 a 1,58)	ND	0,49 (0,80 a 1,24)	ND
RRR (IC 95%)	28% (-10 a 52)	27 % (-58 a 66)*	ND	51%	ND
RAR (%)	0,55	0,12	ND	0,03	ND
NNT	182	823	ND	3376	ND
mortalidad cardiovascular					
estatina (%)	50 (1,51)	17 (0,51)*	ND	295 (5,71)	74 (1,43)
placebo (%)	73 (2,22)	25 (0,76)*	ND	300 (5,79)	82 (1,60)
OR	0,68 (0,47 a 0,97)	0,68 (0,37 a 1,25)	ND	0,99 (0,84 a 1,16)	0,90 (0,66-1,23)
RRR (IC 95%)	32 % (3 a 53)	32 % (-25 a 63)	ND	1,38%	10,30%
RAR (%)	0,70	0,24	ND	0,08	0,16
NNT	142	412	ND	1251	608
mortalidad NO cardiovascular					
estatina (%)	56 (1,7)	63 (1,91)*	ND	302 (5,84)	111 (2,15)
placebo (%)	62 (1,88)	52 (1,58)*	ND	302 (5,82)	130 (2,53)
OR	0,89 (0,68 a 1,28)	1,21 (0,84 a 1,76)	ND	1,01 (0,86 a 1,18)	0,85
RRR (IC 95%)	11% (-28 a 38)	-21% (-76 a 16)	ND	-0,29%	15,13%
RAR (%)	0,19	-0,33	ND	-0,02	0,38
NNT	535	-302	ND	-5918	261
episodios coronarios mayores					
estatina (%)	174 (5,27)	163 (4,93)	126 (7,95)	380 (7,35)	178 (3,44)
placebo (%)	248 (7,53)	215 (6,51)	145 (8,77)	421 (8,12)	247 (4,81)
OR	0,69 (0,57 a 0,83)	0,75 (0,61-0,92)	0,90	0,91 (0,79 a 1,04)	0,71 (0,59 a 0,86)
RRR (IC 95%)	31 % (17 a 43)	24,25%	9,30%	9,50%	28,37%
RAR (%)	2,26	1,58	0,82	0,77	1,36
NNT	44	63	122	130	73
episodios cardiovasculares					
estatina (%)	ND	194 (5,87)	181 (11,42)	ND	389 (7,5)
placebo (%)	ND	255 (7,72)	200 (12,09)	ND	486 (9,5)
OR	ND	0,75 (0,62 a 0,91)	0,95	ND	0,79 (0,69-0,90)
RRR (IC 95%)	ND	25%	5,50%	ND	21%
RAR (%)	ND	1,85	0,67	ND	2
NNT	ND	54	149	ND	50
accidente cerebrovascular					
estatina (%)	46 (1,39)	ND	61 (2,13)	53 (1,03)	89 (1,7)
placebo (%)	51 (1,55)	ND	62 (2,11)	56 (1,08)	121 (2,4)
OR	0,89 (0,60 a 1,33)	ND	0,99	0,95 (0,66 a 1,39)	0,73 (0,56-0,96)
RRR (IC 95%)	11 % (-33 a 40)	ND	-0,86%	5,08%	27%
RAR (%)	0,16	ND	-0,02	0,05	0,63
NNT	642	ND	-5437	1822	158

Tabla 1. Características basales y principales resultados de los ensayos con estatinas en prevención primaria. Todos los datos se han obtenido de los estudios originales, excepto los marcados con *, extraídos del meta-análisis de LaRosa³¹, y los grises, calculados a partir de los datos complementarios. En el estudio PROSPER los datos proceden del grupo en prevención primaria. Cuando los datos corresponden al conjunto de la población estudiada (prevención primaria y secundaria) se señala con **. En **rojo** se resaltan los resultados estadísticamente significativos. OR: odds ratio; RRR: reducción relativa del riesgo; RAR: reducción absoluta del riesgo; NNT: número de personas que es necesario tratar.

3/ Prevención Primaria con hipolipemiantes

A. Los Ensayos

La información de que se dispone para decidir sobre intervenciones farmacológicas en prevención primaria se basa en 8 ensayos clínicos: **2 con fibratos (OMS y HHS), 1 con colestiramina (LCR) y 5 con estatinas**. En la **tabla 1** se presentan las características y resultados principales de los estudios con estatinas, que se sintetizan, para una mayor facilidad de lectura, en la **tabla 2**. En el **cuadro 4** se resumen brevemente las características y resultados de los ensayos en prevención primaria con fibratos y resinas.

Conviene tener en cuenta que, como ya se ha destacado, excepto el AFCAPS, todos los ensayos con estatinas incluyen un porcentaje variable de pacientes en prevención secundaria. Además, ALLHAT y ASCOT se realizaron en pacientes hipertensos de alto riesgo y PROSPER, con un 61% de hipertensos, incluye además un 44% de pacientes con ECV previa

Para **el lector interesado** se realiza un **comentario o valoración crítica** de cada uno de los 5 ensayos con estatinas (**cuadros 5 a 9**), en el que se intenta destacar, en cada caso, el núcleo de sus aportaciones y problemas. De los tres más recientes se ofrecerá un resumen amplio en el próximo número de Sacylite

Cuadro 4. Ensayos con fibratos y resinas en prevención primaria

Para completar los resultados de la **tabla 1**, se resumen brevemente las principales **características y resultados** de los ensayos en prevención primaria con **fibratos y resinas**.

- El **estudio WHO-OMS** se realizó con **clofibrato** frente a placebo en 10.627 varones de 30 a 59 años, con una duración de 5,3 años. La reducción de los acontecimientos coronarios en el grupo de clofibrato fue del 20% (datos recogidos en NCEP III¹), aunque no se redujo la mortalidad coronaria. **La mortalidad total fue casi triple en el grupo del clofibrato (4.43% versus 1.71%) y la mortalidad no coronaria casi 10 veces mayor (2.64% versus 0.26%), ambas significativas estadísticamente** (datos recogidos en Bucher).¹⁴
- El **estudio Helsinki (HHS)** fue un estudio de 5 años de duración realizado con **gemfibrozil** frente a placebo en varones de 40 a 55 años. El 14% presentaba HTA, casi el 3% diabetes y el 35,8% era fumador. La tasa de acontecimientos coronarios en el grupo placebo fue de **4,14%** y en el de intervención **2,73%**, con significación estadística. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad. Aparecieron **más cánceres basocelulares** en el grupo de gemfibrozil (2.4 por mil frente a ninguno con p= 0.032).

- La **colestiramina** se ensayó en el **Lipid Research Clinics Program (LRC)** en 3.806 varones de 35 a 59 años durante 7.4 años. La tasa de acontecimientos coronarios fue de **9.8%** en placebo y **8.1%** en el grupo de intervención, con significación estadística. Hubo un exceso de muertes violentas no significativo estadísticamente en el grupo de la colestiramina.

Tabla 2. Resumen de los resultados principales de los ensayos en prevención primaria con estatinas. Se recogen las **diferencias absolutas** entre el grupo de intervención y el placebo, es decir, las RAR (Reducción Absoluta del Riesgo). Se enmarca en **rojo** **aquellas RAR que resultaron ser estadísticamente significativas. A su lado en fondo rojo**, se transcribe el número de personas que fue necesario tratar durante el tiempo que duró el ensayo para evitar un nuevo episodio en el grupo tratado (**NNT**).

M.: mortalidad; **Coro**: coronaria; **E.**: enfermedad; **CV**: cardiovascular; **ACV**: accidente cerebrovascular.

Cuadro 5. WOSCOP, primer ensayo y efectos 'poco claros'

El primer gran estudio con estatinas (pravastatina) en prevención primaria (varones de edad media) **se publicó en el contexto de la polémica** sobre si la causa del exceso mortalidad no CV aparecido en los ensayos con hipolipemiantes se debía a la reducción del colesterol, a efectos adversos propios de los fármacos o al azar. De hecho, el doble objetivo del ensayo fue tanto aclarar esta polémica como encontrar "un efecto claro" de las estatinas en la mortalidad coronaria y total en prevención primaria.

- a) **No aparecieron más muertes no CV** en el grupo de la pravastatina, pero sí un ligero exceso de cánceres no estadísticamente significativo.
- b) **No se logró encontrar esos 'efectos claros'**, puesto que la mortalidad total no alcanzó significación y la significación estadística del descenso de la mortalidad cardiovascular fue conseguida cuando a la mortalidad CV claramente definida, se añadieron los casos sospechosos. El NNT fue, además, de 142.

Cuadro 6. AFCAPS, la contradicción entre los resultados y las conclusiones de sus autores

El estudio AFCAPS (lovastatina) **se propuso comprobar si el beneficio de las estatinas era extensible** "a individuos con colesterol moderadamente elevado, a mujeres y a ancianos".

Los autores afirman que tuvieron que **interrumpir el estudio** ante la "eficacia" de los efectos encontrados. Aun así, el tiempo medio de seguimiento (5,2 años) fue superior al previsto ("al menos 5 años"). **Sin Embargo la magnitud de resultados fue inferior a los del WOSCOP (NNT > 50). Y no logró demostrar lo que pretendía:**

- en las **mujeres** la diferencia en la variable principal fue de un 1,2% (no significativa).
- en **ancianos**, no se ofrecen datos específicos, sino referidos a la mediana de edad (varones > 57 y mujeres > 62 años).
- "el número de muertes fue bajo y (...) [el estudio] no tuvo el poder adecuado para poder detectar diferencias (...) en mortalidad coronaria y CV".

Por otro lado, **los beneficios** con significación estadística **sólo aparecieron con niveles de LDL >157 mg/dl y no en valores inferiores**, así como en niveles de HDL < 40 mg/dl y no en superiores.

A pesar de todo ello, los autores insisten en destacar que se trata del primer ensayo en prevención primaria que ha demostrado reducir el riesgo de acontecimientos coronarios mayores en hombres y mujeres sanos con CT y LDL moderadamente elevados y sugieren el tratamiento hipolipemiante en personas sanas a partir de LDL >130 mg/dl y HDL < 50 mg/dl.

	WOSCOP	AFCAPS	PROSPER	ALLHAT	ASCOT
años	4,9	5,2	3,2	4,8	3,3
M. Total	0.89%	-0.09%	nd	0.16%	0.55%
M. Coro	0.55%	0.12%	nd	0.03%	nd
M. CV	0.70%	0.24%	nd	0.08%	0.16%
E. Coro	2.26%	1.58%	0.82%	0.77%	1.36%
E. CV	nd	1.88%	0.67%	nd	2%
ACV	0.16%	nd	-0.10%	0.05%	0.63%

Cuadro 7. PROSPER, fracaso en prevención primaria de un ensayo en prevención secundaria

El planteamiento del estudio parte de que **no está claro el papel** de la terapia hipolipemiente **en pacientes mayores 70 años**, pues los estudios disponibles se han realizado en varones de edad media, se conoce que la asociación entre colesterol y enfermedad coronaria disminuye con el incremento de la edad, y existen datos conflictivos en relación a la seguridad.

PROSPER puede considerarse un estudio en **prevención secundaria en ancianos**, pues sus criterios de inclusión fueron el ser >70 años y haber sufrido ECV (44%) o tener alto RCV. Además, los datos basales, así como los resultados, se refieren al conjunto de la población de estudio (prevención primaria y secundaria). Y **sólo se proporcionan de forma separada** cuatro de los resultados principales en el subgrupo de prevención primaria que son los que se han recogido en la **tabla 1**.

Éstos muestran que **la pravastatina no consiguió beneficio en la prevención primaria de ECV en ancianos, aunque fueran de alto riesgo**.

Adicionalmente, en el total de la población de estudio (prevención primaria y secundaria), **la incidencia de cáncer fue mayor** de forma significativa en el grupo de la pravastatina (RRR 1,25).

Cuadro 8. ALLHAT-LLT, cómo explicar unos resultados fallidos en un estudio de gran potencia

El estudio ALLHAT-LLT se realizó en el contexto de uno más amplio que comparaba la eficacia relativa de distintos tipos de fármacos antihipertensivos. Como los tamaños muestrales de estudios previos podían condicionar la no aparición de beneficio sobre la mortalidad total de las estatinas en prevención primaria, o los beneficios CV en grupos específicos como ancianos, mujeres o diabéticos, **los investigadores plantearon un estudio con un tamaño de 10.000 participantes, capaz de detectar una reducción de mortalidad total del 20%**, con un poder del 84%. El diseño fue abierto (no ciego).

Los resultados fueron similares en los dos grupos de intervención, pravastatina y cuidados habituales.

Dado el gran tamaño de la muestra, los resultados presentaron intervalos de confianza estrechos y **también fueron similares en todos los subgrupos** estudiados, **excepto en negros** (disminución del 27% en acontecimientos coronarios). En los **varones** la reducción de acontecimientos coronarios (16%) roza la significación estadística.

Los autores consideran estos resultados contradictorios con los de otros estudios previos, por lo que **atribuyen la falta de efecto** de la pravastatina en su estudio **a no haber logrado una diferencia suficiente en el CT (9,6%) y LDL (16%)** entre los dos grupos de comparación.

Cuadro 9. ASCOT-LLA, la polémica sobre la interrupción de los ensayos y sobre la población diana

La rama del estudio ASCOT en la que se intervino, además de con antihipertensivos, con atorvastatina (ASCOT-LLA) tuvo como objetivo comprobar su eficacia sobre variables cardiovasculares en **varones (81%) de alto riesgo cardiovascular** (entre otros, TA media de 179/102, tres FRCV adicionales a la HTA, o 60% con micro o proteinuria, conocido marcador de RCV) pero con colesterol <250 mg/dl

El ensayo **se interrumpió** a los 3,3 años "sobre la base de que la atorvastatina había logrado una reducción altamente significativa en la variable principal".

En realidad, no se encontraron diferencias en mortalidad total ni cardiovascular y los NNT de las variables de morbilidad cardiovascular oscilaron entre 50 y 158.

Por otro lado, **la interrupción prematura del ensayo ha podido dejar sin explicar la aparición de mayores tasas de** arritmias totales, insuficiencia cardíaca y fallo renal en el grupo de atorvastatina, así como comprobar **qué ocurre con la aparición de cáncer**, del que se no se proporcionan datos numéricos.

Finalmente, los resultados que aparecen en los análisis de **subgrupos** (diabéticos, fumadores, mujeres, etc) **no son consistentes** con otros ensayos (ver próximo Sacyl^{ite}).

B. Meta-análisis

Se ha publicado un **gran número** de meta-análisis que intentan compendiar las intervenciones dirigidas a reducir la morbimortalidad cardiovascular con fármacos hipolipemiantes.

No resulta fácil resumir sus resultados ni valorar su importancia para la práctica. No sólo por las dificultades propias de la metodología metaanalítica, también por la existencia de una **gran heterogeneidad en la selección de los estudios de base** y en el agrupamiento y presentación de los datos, fundamentalmente en lo que respecta a los tipos de intervención (dieta y distintos fármacos) o tipos de población (prevención primaria versus secundaria, distinto riesgo basal).

Katerndahl recogió en un **meta-meta-análisis** 23 meta-análisis publicados hasta 1995. El **83%** de ellos **presentó conjuntamente** los resultados de intervenciones en **prevención primaria y secundaria**. Aún así, un 35% de los meta-análisis no encontró beneficios derivados de la reducción del colesterol.¹⁵

Los meta-análisis que hacen referencia a los ensayos en prevención primaria **publicados posteriormente**, aún con diferencias en la selección de ensayos, **confirman los resultados individuales** de los mismos, **es decir, efectos absolutos inferiores al 2% , la dependencia del riesgo basal y las dudas sobre la seguridad**.

Por ejemplo, **Pignone**¹⁶ insiste en que en la práctica ha de tenerse en cuenta que la "reducción absoluta del riesgo es proporcional al riesgo basal" del individuo susceptible de tratamiento y también matiza que los estudios se han realizado en varones de edad media y es un desafío su extrapolación a otras poblaciones como mujeres, ancianos o no europeos y, añadiríamos, mediterráneos. En **Therapeutics Letter**¹⁷ se concluye que "las estatinas no han mostrado proporcionar un beneficio global sobre la salud en los ensayos en prevención primaria". **Jackson**¹⁸ pone en duda el efecto beneficioso de las estatinas en pacientes con estimación del riesgo a 10 años < 13%. "Esto es muy pertinente en países con poblaciones de bajo riesgo coronario en relación a los factores de riesgo estándar, por ejemplo los países mediterráneos. En estos países [si se siguen las recomendaciones al uso] el tratamiento con estatinas podría fácilmente dirigirse a personas con colesterol alto pero con un extremadamente bajo riesgo absoluto de riesgo coronario". Además, estima que se necesitarían ensayos con 80.000 personas para demostrar la seguridad de las estatinas en cuanto a la mortalidad total en pacientes de bajo riesgo. **Cucherat**¹⁹ encuentra reducciones del 24 y 14% en acontecimientos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular respectivamente, pero también una mortalidad no cardiovascular 20% ma-

yor (con significación estadística) en el conjunto de los grupos de intervención. Y **Vreecer**²⁰ concluye que mientras las estatinas en prevención secundaria proporcionan beneficios, "en prevención primaria proporcionan sólo mejoras de la morbimortalidad cardiovascular pequeñas y de escasa relevancia clínica". No faltan meta-análisis como el de **Gould**²¹ que sintetiza la información

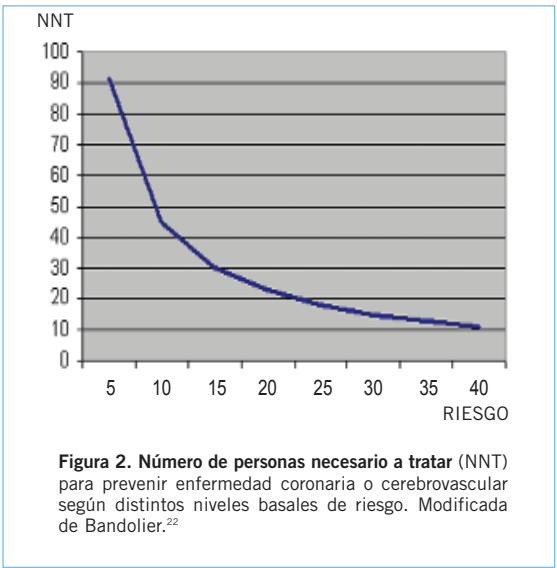
(cada 10 puntos de descenso del colesterol, se esperaría una reducción de la mortalidad coronaria del 15% y de mortalidad total del 11%) de modo que facilita el traslado automático y erróneo de lo que ocurre en el conjunto de una población a los individuos concretos de la misma (falacia ecológica).

C. Influencia del riesgo basal y de la efectividad

En términos generales el **efecto de las intervenciones farmacológicas preventivas está relacionado con el riesgo basal de partida**. Como puede observarse en el **figura 2**, **el NNT con estatinas aumenta sustancialmente cuando el riesgo basal de partida es bajo**. Las cifras concretas de NNT que se utilizan en el gráfico han sido tomadas de una revisión reciente de Bandolier²² y proceden de estimaciones realizadas bajo un conjunto de asunciones, en parte discutibles, y con datos conjuntos de ensayos en prevención primaria y secundaria, por lo que no pueden ser tomadas en su literalidad. Pero permiten visualizar gráficamente la tendencia señalada. Esta relación de la eficacia con el nivel basal de riesgo se ha descrito también en el tratamiento con antihipertensivos.^{23, 24}

Por otro lado, igual que ocurre con muchos tratamientos crónicos, **la falta de cumplimiento terapéutico**, ya sea total o parcial, representa un verdadero problema en el tratamiento de las hiperlipemias.²⁵ Datos españoles en atención primaria sitúan el incumplimiento en el 42%.²⁶ Es muy probable que estas tasas de incumplimiento se traduzcan en que la **efectividad real de las estatinas pueda llegar a ser irrelevante**.

Ambos hechos **refuerzan** la necesidad de **centrar** la intervención farmacológica y su seguimiento en **pacientes de alto riesgo cardiovascular**.



6/ Consensos y recomendaciones

A diferencia de la HTA o la diabetes, **los criterios para el inicio del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia varían** según los consensos o guías de las que procedan las recomendaciones. **La fuente de discrepancia es doble:**

- a) los **criterios** empleados para la **definición de riesgo** alto, moderado y bajo.
- b) los **dinteles de LDL** (o de colesterol total) elegidos como corte para la intervención farmacológica.

En la **tabla 4 se exponen a título informativo** los criterios de riesgo y dinteles para el tratamiento **de los consensos principales**: el norteamericano **NCEP** en su versión ATP III¹, el consenso español sobre hipercolesterolemia²⁸ (que asume los criterios de ATP II), el **PAPPS** en su versión de 2003²⁴, el **Plan Integral** de Cardiopatía Isquémica 2004-2007 del Ministerio de Sanidad y Consumo, que adopta las del PAPPS²⁹ y la tercera Joint Task Force de las Sociedades Europeas (**EJTF 3**).²⁷

Las diferencias en criterios de riesgo y dinteles de LDL, al ser aplicadas en la práctica clínica, **se traduce en una gran disparidad en número de personas que deberían ser tratadas** con fármacos. Como ilustración se reproduce la figura 3 en la que se recoge una estimación del grupo REGICOR sobre las personas que deberían ser tratados según las distintas recomendaciones y tablas. Como puede observarse, **los porcentajes de tratamiento oscilan entre un 5 y un 40%** de las personas de 35 a 74 años.³⁰

Después de analizar los resultados en prevención primaria de los EC con estatinas, **no parece que sea compatible con**

las evidencias tratar farmacológicamente al 30 o 40% de la población española de 35 a 74 años, como se desprendería de aplicar los criterios ATP III o del consenso español (ATP II). El estudio citado no realiza la estimación de lo que ocurriría si se aplicaran los criterios PAPPS, pero puede deducirse que se situarían ligeramente por debajo del 30%.

La clave para que de la aplicación de los **criterios del EJTF** se deriven porcentajes de tratamiento sustancialmente menores (entre un 5 y un 16% según la tabla utilizada para el cálculo del RCV) se encuentra en que **restringe el tratamiento a los pacientes de alto riesgo**, no aconsejando intervención farmacológica en personas de riesgo bajo y moderado, que precisamente constituye el grueso de la población tratada con los criterios NCEP.³⁰

	NCEP-ATP III (2001)		Consenso Español (2000) (NCEP-ATP II)		PAPPS (2003) PLAN CI (2003)		EJTF 3 (2003)	
	Criterio Riesgo	LDL (mg/dl)	Criterio Riesgo	LDL (mg/dl)	Criterio Riesgo	LDL (mg/dl)	Criterio Riesgo	LDL (mg/dl)
Tabla recomendada	Fra. ATP III (RIM)		Fram. 1991 (RcoT)		Fram. 1991 (RcoT)		SCORE (RMCV)	
Riesgo Bajo	0-1 FR	≥ 190	0-1 FR	≥ 190	no FR	-		
Riesgo Moderado	2+ FR <10% 10-20%	≥ 160 ≥ 130	2+ FR	≥ 160	<20% + algún FR clásico	≥ 190* o CT ≥300	< 5%	no lto.
Riesgo Alto	≥ 20%	≥ 130	-	-	≥ 20%	≤160 ó CT ≥250	≥ 5%	≥ 115 o CT ≥190
Riesgo Muy Alto					≥ 30%	≥ 130 o CT ≥200		
FR: Varón ≥ 45 años o Mujer ≥ 55 años; HTA; Fumador; HDL < 40 mg/dl; AF de CI en familiares de primer grado precoz (varones antes de los 55 años o mujeres antes de los 65). Si HDL ≥ 60 mg/dl, restar 1 FR.								
Fram.: tablas de Framingham; RIM: riesgo de infarto de miocardio; RcoT: riesgo coronario total; RMCV: riesgo de muerte cardiovascular								
* > 220 si varón menor de 35 años o mujer premenopáusica								

Tabla 4. Criterios de inicio de tratamiento hipolipemiante en prevención primaria según distintos consensos.

Este Boletín no puede pretender cumplir la función de una **Guía de Práctica Clínica** o de un consenso internacional a la hora de fijar criterios concretos de intervención. Tampoco se inclina por **ninguno de los vigentes** en su totalidad. No obstante lo que sí puede hacerse es **valorar la compatibilidad de las recomendaciones de los consensos con las evidencias analizadas**. Y a su luz pueden desprenderse **3 conclusiones**:

1. **Los criterios NCEP-ATP III no son aplicables a la población española.** Los actuales **criterios PAPPs**, aunque más restrictivos, son, en realidad, **una versión** de los de la NCEP-ATP y de hecho, recomiendan tratar a un porcentaje de pacientes aproximadamente igual
2. **No existen evidencias que apoyen el tratamiento** con estatinas en prevención primaria **a personas con riesgo bajo o moderado**. Así lo asume explícitamente el consenso de las Sociedades Europeas (EJTF 3).
3. **Los ensayos clínicos**, junto a los datos procedentes de la epidemiología de los FRCV (ver Sacylite 2004; 1) **no permiten sostener la afirmación de EJTF 3** de que "por definición los pacientes con CT > 320 mg/dl y LDL > 240 mg/dl son considerados de alto riesgo" y por tanto tratados como tales. **Y tampoco la recomendación del PAPPs** de tratar farmacológicamente a las personas con riesgo coronario < 20% y que a la vez presenten un FRCV clásico (diabetes, HTA, tabaquismo o hipercolesterolemia) cuando el CT>300 mg/dl y LDL>190 mg/ (>220 si < 35 años o posmenopáusica). **Esto es válido**

especialmente en el caso de las **mujeres y los mayores de 70 años**, como podrá deducir fácilmente el **apreciado lector** del próximo número de Sacyl^{ite}.

Todo ello puede resumirse en que **las estatinas, en prevención primaria, deberían utilizarse en España y los países mediterráneos de forma restringida, es decir, en casos seleccionados de pacientes con alto riesgo cardiovascular, fundamentalmente varones**.

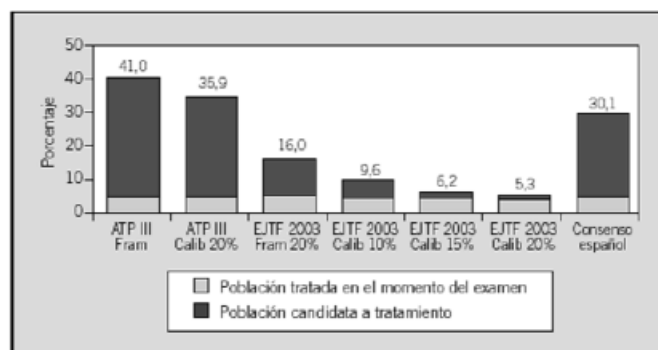


Figura 3: porcentaje de población candidata a tratamiento con hipolipemiantes según distintas conbinaciones de consensos y tablas. Población no diabética de 35 a 74 años. Fuente: Ramos et al, Med Clin 2003;121³⁰.

Solicitado el permiso de reproducción.

Bibliografía

1. 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). JAMA 2001; 285: 2486-97. Informe completo en: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/
2. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorder. N Engl J Med 1999;341:498-511.
3. Clark R. Disease Overview-Lipid disorders. Drugs in Context. Primary Care 2004; 1(2): 43-53
4. Ravnskov U. Is atherosclerosis caused by high cholesterol?. QJM. 2002 Jun;95(6):397-403.
5. Werko L. Risk factors and coronary heart disease-facts or fancy? Am Heart J. 1976;91(1):87-98.
6. Verschuren M., Jacobs D., Bloemberg B., Kromhout D., Menotti A., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Dontas A., Fidanza F., Karvonen M., Nedeljkovic S., Nissinen A., Toshima H. Serum Total Cholesterol and long-term Coronary Heart Disease Mortality in Different Cultures. Twenty-five-year Follow-up of the Seven Countries Study. JAMA. 1995;274:131-136
7. ERICA Research Group. Prediction of coronary heart disease in Europe. The second report of the WHO-ERICA Project. Eur Heart J. 1991; 12(3):291-7
8. Ravnskov U. Quotation bias in reviews of the diet-heart idea. J Clin Epidemiol. 1995 May;48(5):713-9.
9. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. BMJ 2001;322:1019-23
10. Wolfrom S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:729-36
11. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. Lancet. 2003;361:777-80.
12. VVAA. Cholesterol and all-cause mortality in Honolulu. Lancet 2001; 358: 1903-7
13. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326:1423-9
14. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic Review on the Risk and Benefit of Different Cholesterol-Lowering Interventions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19: 187-195
15. Katerndahl DA, Lawler WR. Variability in meta-analytic results concerning the value of cholesterol reduction in coronary heart disease: a meta-meta-analysis. Am J Epidemiol. 1999 Mar 1;149(5):429-41.
16. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2000; 321: 1-5
17. Do statins have a role in primary prevention? Therapeutics Letter 2003, n° 48. Disponible en www.ti.ubc.ca
18. Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay E. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? J Clin Pharmacol 2001; 52: 439-46
19. Cucherat M, Lievre M, Gueyffier F. Clinical benefits of cholesterol lowering treatments. Meta-analysis of randomized therapeutic trials. Presse Med. 2000; 29: 965-76
20. Vreer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. Int J Clin Pharmacol Ther 2003; 41: 567-77
21. Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol Reduction Yields Clinical Benefit. Impact of Statin Trials. Circulation 1998; 97: 946-952
22. Cholesterol and statins. Extra, april 2004. www.ebandolier.com
23. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21:1983-92
24. Grupo de Trabajo de Prevención Cardiovascular del PAPPs. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. Aten Primaria 2003;32(Supl 2):15-29.
25. Gómez Gerique JA. El problema del cumplimiento terapéutico en el tratamiento de las hiperlipemias. Med Clin (Barc) 2001; 116 (Supl 2):9-14
26. Piñeiro F, Gil VF, Pastor R, Donis M, Torres MT, Merino J. Factores implicados en el incumplimiento del tratamiento farmacológico en las dislipemias. Aten Primaria 1998; 21: 425-30
27. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Euro Heart J 2003; 24:1601-10
28. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la colesterolemia en España, 2000 un instrumento para la prevención cardiovascular. Rev Esp Salud Pública 2000;74:215-253
29. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Integral de Cardiopatía isquémica 2004-2007. Madrid 2003.
30. Ramos R, Solanas P, Cordon F, Rohlfis I, Elosua R, Sala J, Masia R, Faixedas MT, Marugat J. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. Med Clin (Barc). 2003 Oct 25;121(14):521-6.
31. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 282: 2340-6.