

## Estatinas en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. ¿Uso basado en la evidencia o evidencia tergiversada?

**Tergiversar:** Dar una interpretación forzada o errónea a palabras o acontecimientos

ANTONIO LÓPEZ ANDRÉS  
SERVICIO DE PRESTACIONES FARMACÉUTICAS. SNS-O

En los últimos años la familia de las estatinas se ha convertido en el grupo terapéutico que más recursos consume en el Sistema Sanitario Navarro y en el del resto de España. El creciente bombardeo mediático sobre la población y sobre la clase médica ha creado la sensación de enfermedad en lo que únicamente es un factor de riesgo. La realidad epidemiológica española difiere notablemente de aquella en la que se han realizado los ensayos clínicos con estatinas. El análisis crítico de los diferentes ensayos en prevención primaria cardiovascular con estos medicamentos muestra unos beneficios de una escasa relevancia clínica. Especialmente se critica la importancia dada a la disminución del riesgo relativo en detrimento de la disminución del riesgo absoluto.

La poca relevancia de los resultados obtenidos trasladados a una población como la española, exige la utilización de tablas de valoración del riesgo cardiovascular antes de poner un tratamiento hipolipemiante con estatinas, de tal forma que se seleccionen los pacientes de alto riesgo, ya que son los que, en principio, podrían beneficiarse de la prevención primaria. La utilización de estos fármacos como prevención primaria en mujeres y ancianos no se justifica si nos atenemos a los resultados de los ensayos. Los pacientes diabéticos no deberían ser clasificados sistemáticamente como de prevención secundaria sino aplicarles tablas de valoración de riesgo específicas. Por último, los efectos adversos de las estatinas podrían estar minimizados en los ensayos clínicos por un sesgo de selección de los pacientes.

## Introducción

Según un estudio de hábitos cardiosaludables, el 70% de la población española considera que tener el colesterol elevado se trata de una enfermedad grave<sup>1</sup>. Esta errónea percepción de la población es consecuencia del bombardeo mediático de los últimos años que han realizado tanto la industria farmacéutica como alimentaria, sobre la opinión pública. Hay que tener en cuenta que la salud vende y los medios de comunicación presentan la medicina como una ciencia exacta y omnipotente en la que se exagera la relevancia social de síntomas y enfermedades y se favorece la utilización de medicamentos y técnicas intervencionistas, en tanto que se trivializa la importancia de mantener un estilo de vida saludable<sup>2</sup>.

Esta campaña no se ha hecho sobre terreno estéril, sino sobre una población ya alertada por los profesionales sanitarios de los riesgos del colesterol. La industria farmacéutica se ha ocupado de definir lo que es un colesterol elevado y, ensayo tras ensayo, de convencer a la clase médica de la gran importancia que tiene tanto en prevención primaria como secundaria el conseguir niveles muy bajos de colesterol. Son muchos los mensajes dados por profesionales sanitarios desde farmacias, consultas médicas, asociaciones de pacientes, sociedades científicas y ahora desde supermercados instando a los mayores de 30 años mediante “campañas sanitarias” a que se controlen el colesterol.

En 1990, si se seguían las recomendaciones y guías americanas sobre el colesterol, unos 13 millones de americanos deberían recibir tratamiento farmacológico con estatinas. En el año 2001 un nuevo panel de expertos reescribió estas guías según las cuales 36 millones de americanos deberían tomar estos medicamentos. En 2004 la nueva revisión de las recomendaciones sobre el colesterol llevaría a más de 40 millones de americanos a tener que medicarse<sup>3</sup>.

Nueve fueron los asesores con los que contó el Gobierno de los Estados Unidos para la redacción de las últimas recomendaciones con respecto al

colesterol (NCEP). Todos ellos dirigían influyentes grupos médicos, eran protagonistas en prestigiosos congresos, publicaban con frecuencia en las más prestigiosas revistas científicas y eran gigantes indiscutibles en su campo. Pero todos ellos tenían algo más en común, ya que ocho de los nueve cobraban dinero de las propias compañías cuyos agentes reductores del colesterol recomendaban a millones de estadounidenses. Dos eran además accionistas de ellas. Otros dos comenzaron a trabajar para estas compañías poco después de hacer estas recomendaciones, y otro ha trabajado con 10 compañías y forma parte de los directorios de una de ellas. Esta circunstancia creó un gran escándalo en Estados Unidos, lo que ha puesto en entredicho las últimas recomendaciones del NCEP<sup>4</sup>.

En España, según las actuales directrices, el 25% de los pacientes (un 31% en algunas zonas) que acuden a una consulta médica en España, son dislipémicos<sup>5</sup> y deberían ser tratados con medicamentos. Como vemos, la cantidad de pacientes potenciales es inmensa y cada vez es mayor, ya que las cifras “óptimas de colesterol” van bajando continuamente. Las cifras mágicas de 200 mg/dl de colesterol total o 115 mg/dl del c-LDL, están convirtiendo a gente sana en potenciales enfermos y, por tanto, consumidores de estatinas.

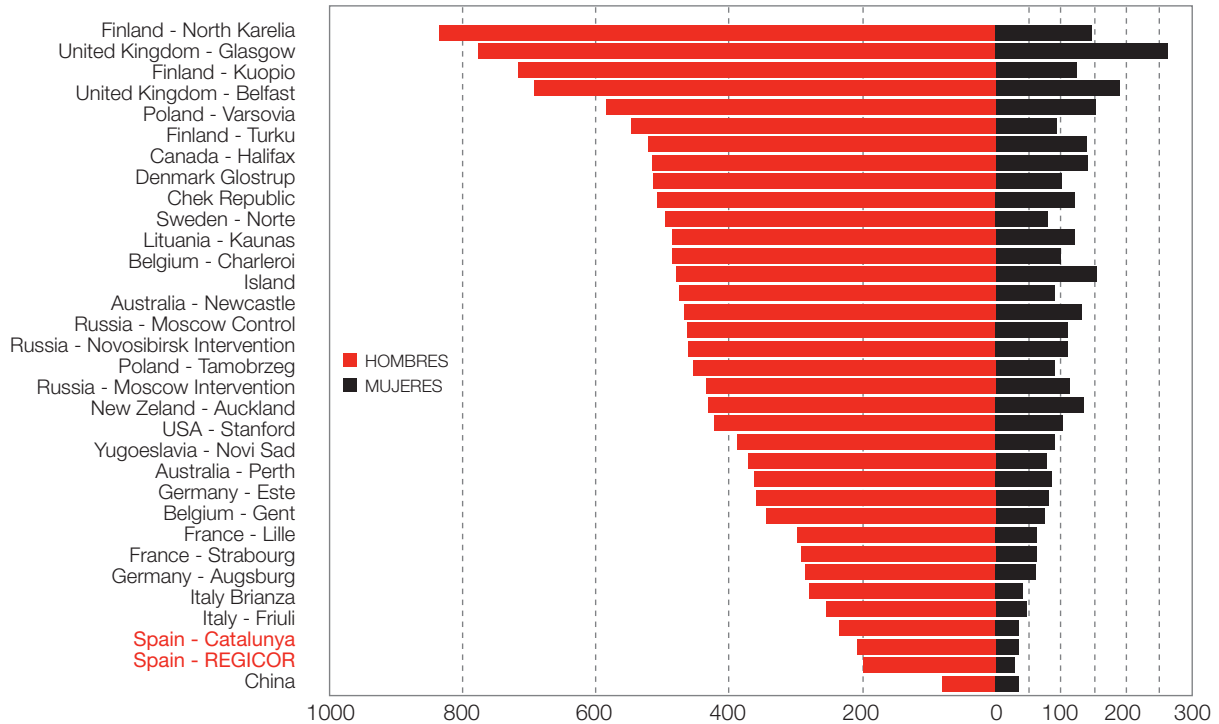
Por eso, aunque este boletín va a tratar de responder exclusivamente a la pregunta de si los resultados obtenidos con estatinas en prevención primaria justifican su uso y la importancia que se le ha dado a esta familia terapéutica, hasta el punto de ser la que más recursos consume en Navarra y en el resto de España, conviene que nos hagamos una serie de preguntas: ¿Cuál es el alcance real del problema del colesterol? ¿Los planteamientos academicistas de muchas sociedades científicas y grupos de opinión son los correctos, o son el reflejo del poder del “lobby del colesterol”? ¿Es aplicable toda esta corriente de opinión a una población como la española? ¿Son arbitrarios los niveles actualmente “consensuados” de colesterol?

## Epidemiología

A pesar de que las cifras medias de colesterol total y de c-LDL en la población española no son bajas, lo cierto es que la incidencia de cardiopatía isquémica es inferior a la que se produce en otros países. Si comparamos con algunos países del norte de Europa, nuestra incidencia es 4 veces menor<sup>6</sup> (figura 1). Sin embargo, los ensayos clínicos que muestran la eficacia de las estatinas en prevención primaria se han hecho casi todos en países como Escocia, Estados Unidos y países nórdicos. El riesgo basal de cardiopatía isquémica

*El bombardeo mediático de la población ha convertido al colesterol en una “enfermedad” cuando es un “factor de riesgo”*

**Figura 1.** Tasa anual de episodios coronarios por cada 100.000 personas. Estudio MONICA (Lancet 1999;353:1547-1557)



es 3 a 4 veces mayor incluso con cifras de colesterol similares (paradoja mediterránea)<sup>7</sup>. ¿Hasta qué punto son extrapolables las evidencias de estos ensayos clínicos a nuestra realidad?

Un ejemplo muy claro es el estudio *Seven Countries* que muestra una incidencia del 15% de mortalidad cardiovascular para una concentración de 200 mg/dl de colesterol total en los países nórdicos y del 3% en los países del sur del mediterráneo después de ajustar por edad, tabaco y tensión arterial<sup>7</sup> (figura 2).

En cuanto a la mortalidad, España ocupa un lugar privilegiado entre los países industrializados en lo que respecta a cardiopatía isquémica, presentando unas tasas de mortalidad por esta enfermedad que se encuentran entre las más bajas del mundo industrializado<sup>8</sup>. En enfermedad cerebrovascular presenta unas tasas intermedias entre este grupo de países. La enfermedad cerebrovascular ha ido bajando en España, al igual que el conjunto de enfermedades cardiovasculares, desde mediados de los años 70 hasta el momento actual. Esto puede deberse, al menos en parte, al mejor control poblacional de un importante factor de riesgo de la enfermedad cerebrovascular como es la hipertensión arterial. La evolución de la cardiopatía isquémica es un poco diferente en el sentido de que prácticamente desde mediados de los años 70 las

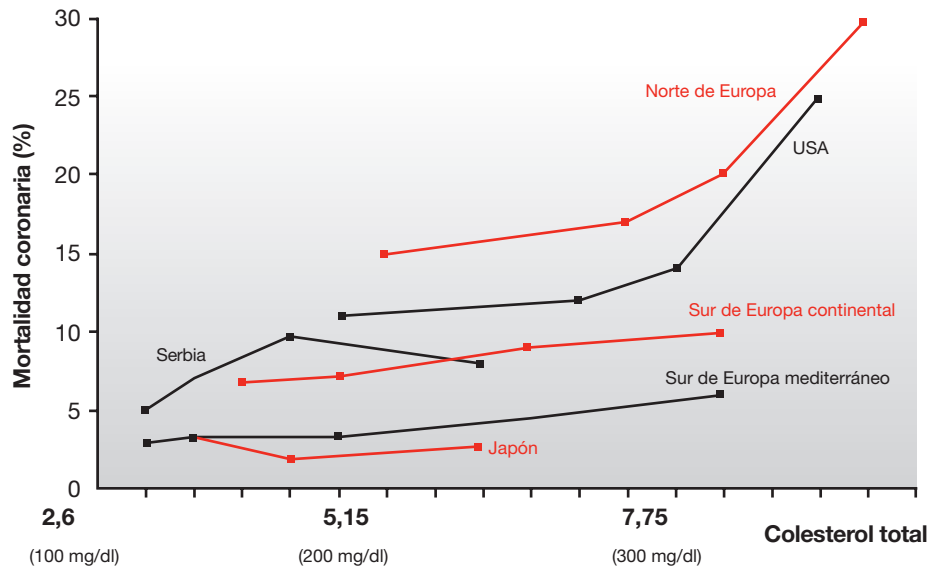
tasas han permanecido estables<sup>9,10</sup>. Pese a esta tendencia favorable y pese a la posición relativa beneficiosa para España con respecto a otros países, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en nuestro país, responsables del 32% de las muertes entre los hombres y del 44% de las muertes entre las mujeres<sup>10</sup>.

Varios estudios epidemiológicos han mostrado que la importancia relativa de otros factores de riesgo como el tabaco, el sedentarismo, la obesidad y la hipertensión es mucho mayor que la del colesterol, tanto en la cardiopatía isquémica como en la mortalidad cardiovascular<sup>11</sup> (figura 3). Es de destacar el papel importantísimo de la hipertensión en el ACV especialmente en mujeres (riesgo

*En la población española tienen más importancia el tabaco, sedentarismo e hipertensión que el colesterol*

**Figura 2.** Diferentes tasas de mortalidad a 25 años y su relación con la concentración de colesterol total (Kromhout D. European Heart Journal 1999;20:796-802)

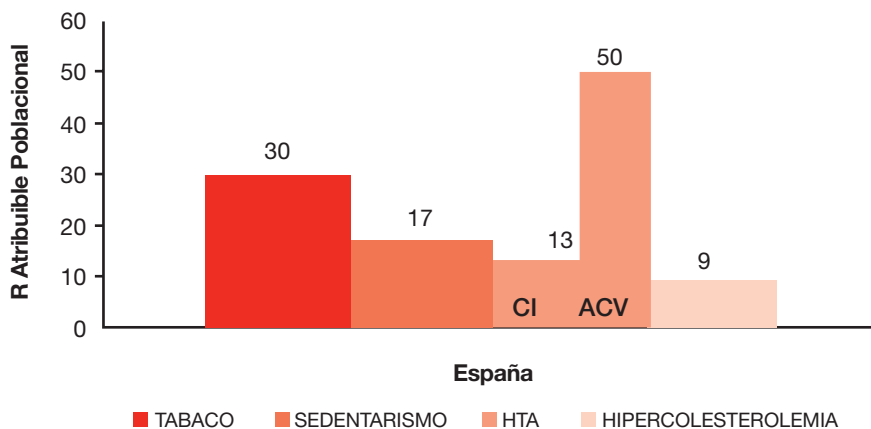
**TASA DE MORTALIDAD CORONARIA POR NIVEL DE COLESTEROL EN DIVERSAS PARTES DEL MUNDO**



**Figura 3.** Papel de los diferentes factores de riesgo en la población española

**RIESGO ATRIBUIBLE POBLACIONAL DE CI PARA LOS CUATRO FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS EN ESPAÑA**

Banegas JR et al. Rev Epidemiol Santé Pub 1992;40:313-322



atribuible cercano al 50%)<sup>12</sup>. Sin embargo, son muchos los estudios epidemiológicos que no han conseguido encontrar una relación entre el colesterol elevado y el ACV<sup>13</sup>.

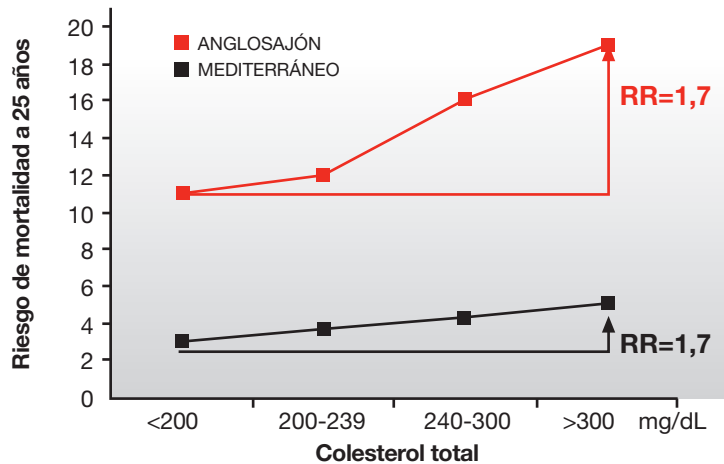
**Eficacia de las estatinas en prevención primaria**

Son seis los principales ensayos clínicos realizados en prevención primaria con estatinas (tabla 1).

De todos ellos, sólo el estudio MEGA está realizado en población de bajo riesgo. Generalmente los resultados de estos estudios se han dado siempre en valores de disminución de riesgo relativo. De esta forma, disminuciones relativas del 25 ó 30% sólo se corresponden con una reducción absoluta del 1 ó 2% (figura 4).

Como vemos en la tabla de resultados, la disminución de los riesgos fue muy pequeña en general. Aún así, hay que tener en cuenta que:

**Figura 4.** En estas dos poblaciones se producen bajadas relativas del colesterol similares que provocan las mismas diferencias del riesgo relativo, sin embargo la diferencia en el riesgo absoluto es 5 veces menor, con lo que la relevancia del resultado es muy diferente.



- Los análisis de las evidencias relacionadas con las estatinas están con frecuencia contaminadas por cuatro importantes desenfoces: la preeminencia de la significación estadística en detrimento de la relevancia clínica, el privilegio de la reducción relativa del riesgo frente a la reducción absoluta, la mezcla de efectos obtenidos en prevención primaria y secundaria y las proyecciones estimadas del efecto realizadas artificialmente<sup>14</sup>.
- En ninguno de los ensayos disminuyó la mortalidad total de forma significativa. Generalmente la disminución del número de episodios coronarios fue significativa, aunque no en todos los ensayos y esta disminución no llegó en ningún caso al 3% en riesgo absoluto. La disminución de ACV solo fue significativa en el estudio ASCOT, pero la relevancia clínica fue escasa, ya que solo se produjo una reducción absoluta del riesgo del 0,63%.
- La presencia en varios de los ensayos de variables combinadas como punto de valoración principal del ensayo, hace todavía más difícil la extrapolación de los resultados a la práctica clínica. La combinación de variables diferentes como revascularización, infarto no fatal, muerte de origen coronario, ingreso hospitalario, etc., para ganar potencia estadística, cuestiona muchas veces la validez de la propia variable. Ésta sólo será válida si se cumple que:
  - Los pacientes dan la misma importancia a cada uno de los componentes de la variable combinada.
  - Cada componente de la variable combinada, más o menos importante, ocurre con una frecuencia similar. Cuando la diferencia en la frecuencia con la que ocurre el componente más y menos importante es alta, hay que interpretar cada componente separadamente.
- Es probable que los componentes de la variable compuesta tengan una reducción del riesgo relativo similar.
- Los componentes de la variable compuesta tienen un fundamento fisiológico similar.
- Las reducciones del riesgo relativo son similares entre los componentes.
- Los intervalos de confianza son suficientemente estrechos<sup>15</sup>.
- Cuanto más pequeño es el efecto conseguido en términos de riesgo, más probable es que, en la práctica, esos hallazgos vistos en un ensayo clínico no se produzcan en realidad<sup>16</sup>.
- Aunque la evolución y cambio en el c-LDL no fue una variable principal de los ensayos, si se analizan los estudios en prevención primaria, se observa que en el estudio WOSCOP los beneficios cardiovasculares son similares en personas que al inicio del estudio tenían c-LDL <0> 189 mg/dl, en el estudio AFCAPS no se obtienen beneficios cuando el c-LDL es menor de 157 mg/dl, en el PROSPER no se obtienen beneficios cuando el nivel es menor de 158 mg/dl y en el ALLHAT no se obtuvieron beneficios en ningún caso, pero la tendencia es un incremento de la mortalidad cuando c-LDL <130 mg/dl. En el estudio MEGA, no se obtiene ningún beneficio cuando el valor del c-LDL <155 mg/dl.

Recientemente se ha publicado un metanálisis<sup>17</sup> (tabla 2) que recoge los pacientes en prevención primaria de los ensayos comentados anteriormente, así como aquellos que no habían presentado episodios cardiovasculares del ensayo HPS<sup>18</sup> (más del 80% eran en prevención secundaria) y los pacientes del ensayo CARDS<sup>19</sup> (diabéticos en prevención primaria) y que comentaremos más adelante. Los autores afirman que la terapia con estatinas podría reducir el riesgo absoluto de episodios coronarios a 4,3 años en un 0,75% en pacientes de bajo riesgo (NNT=133), un 1,63%

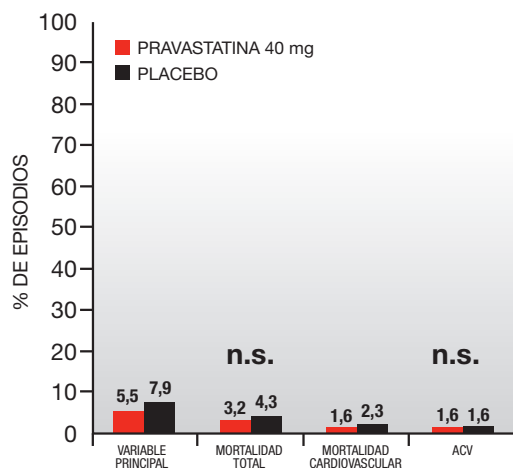


Tabla 1. Resultados de los diferentes ensayos en prevención primaria con estatinas y representación gráfica

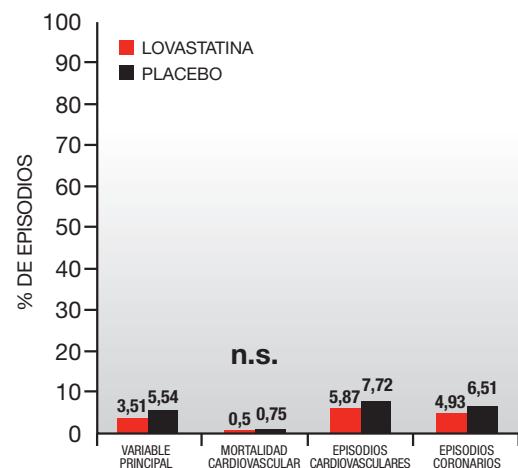
ESTUDIO	POBLACIÓN	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS	NNT	VARIABLES SECUNDARIAS	RESULTADOS
<b>WOSCOPI<sup>14</sup></b> 1995	Pravastatina 40 mg n=6.595 de 45-64 años T= 4,9 años Escocia CT>252 mg/dl LDL>155 mg/dl	Infarto de miocardio no fatal o muerte de origen coronario	<b>RRR= 31% (17-43)</b> <b>RRA=2,4% p&lt;0,001</b>	<b>53</b> (30-75)	ACV Muerte de causas vasculares Mortalidad total	RRR=11% (-33 a 40) RRA=0,16% p=0,57 <b>RRR=32% (3-53)</b> <b>RRA=0,70 p=0,033</b> RRR=22% (0-40) RRA=0,89 p=0,051
<b>AFCAPS<sup>15</sup></b> 1998	Lovastatina 20-40 mg N=6.605 de 45-73 años California y Texas CT=180-264 mg/dl LDL=130-190 mg/dl	Infarto fatal o no, angina inestable o muerte súbita cardiaca	<b>RRR= 37% (21-50)</b> <b>RRA=2,3% p&lt;0,001</b>	<b>49</b> (37-86)	Episodios coronarios Episodios coronarios fatales Mortalidad cardiovascular	<b>RRR=25% (9-38)</b> <b>RRA=2,79% p=0,006</b> RRA=0,12% p=n.d. RRA=0,25% p=n.d.
<b>PROSPER<sup>16</sup></b> 2002	Pravastatina 40 mg N=3.229 70-82 años Escocia, Irlanda y Holanda 44% prev. Secundaria CT=154-346	Muerte de origen coronario o IM no fatal o ACV fatal o no	<b>RRR=15% (3-26)</b> <b>RRA=2,1% p=0,014</b>	<b>42</b> (24-206)	Muerte de origen coronario o IM no fatal ACV fatal o no	<b>RRR=19% (6-31)</b> <b>RRA=2,1% p=0,006</b> RRR= -3% p=0,81
<b>ASCOT-LLA<sup>17</sup></b> 2003	Atorvastatina 10 mg N=10.305 de 40-79 años T=3,3 años Reino Unido, Irlanda y países nórdicos 9,70% prev.secundaria CT<250	Infarto no fatal y enfermedad coronaria fatal	<b>RRR=36% (17-50)</b> <b>RRA=1,1% p=0,0005</b>	<b>94</b> (60-215)	Mortalidad Total Mortalidad cardiovascular ACV	RRR=13% (-6 a 29) RRA=1,7 p=0,16 RRR=10% (-23 a 34) RRA=0,5 p=0,50 <b>RRR= 27% (4-44)</b> <b>RRA=0,63 p=0,023</b>
<b>ALLHAT-LLT<sup>18</sup></b> 2002	Pravastatina 40 mg N=10.355 de más de 55 años T=4,8 años EEUU, Canadá y Puerto Rico 14% Prev secundaria LDL=120-189	Mortalidad por cualquier causa	RRR=1% (-11 a 11) RRA=0% p=0,88	n.s.	Episodios coronarios fatales o no ACV	RRR=9% (-4 a 21) RRA=0% p=0,16 RRR=9% (-9 a 25) RRA=0% p=0,31
<b>MEGA<sup>19</sup></b> 2006	Pravastatina 10-20 mg Frente a dieta N=7.832 T=5,3 años Japón CT=220-270	Episodios coronarios	<b>RRR= 33% (8-51)</b> <b>RRA=0,84% p=0,01</b>	<b>120</b> (78-438)	ACV Mortalidad total	RRR=17% (-21 a 43) RRA=0,27% p=0,33 RRR=28% (-1 a 49) RRA=0,57 p=0,055

RRR: Reducción del riesgo relativo.  
RRA: Reducción del riesgo absoluto.

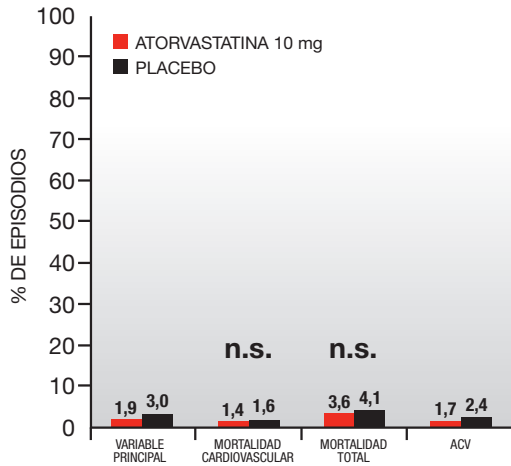
### ESTUDIO WOSCOPI



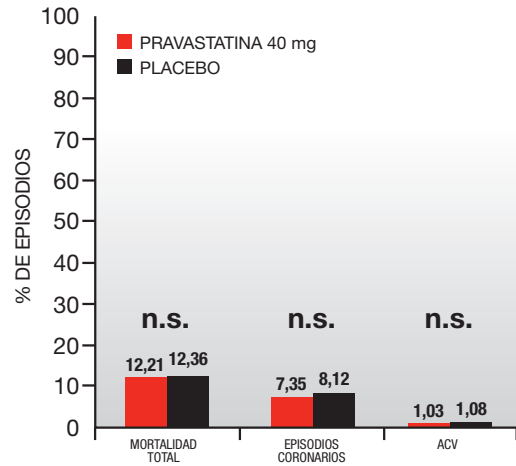
### ESTUDIO AFCAPS/TEXCAPS



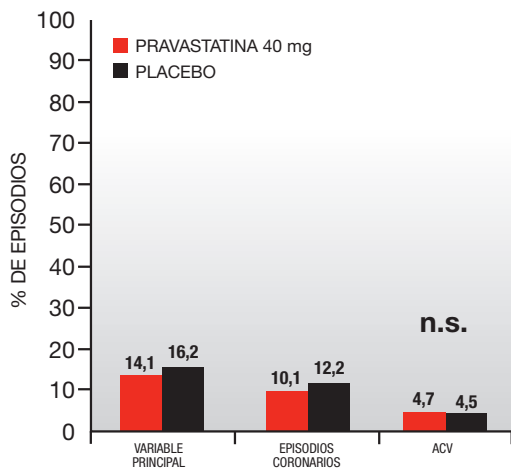
### ESTUDIO ASCOT-LLA



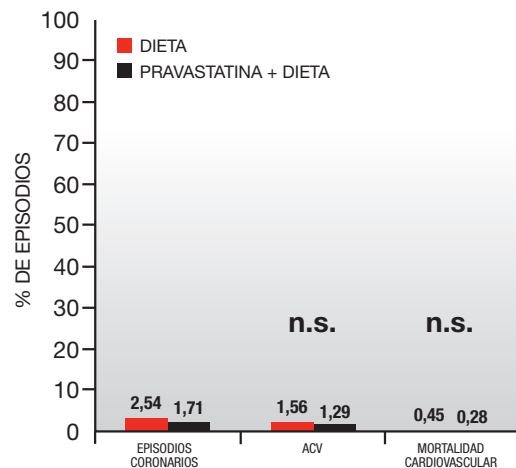
### ESTUDIO ALLHAT-LLT



### ESTUDIO PROSPER



### ESTUDIO MEGA



**Tabla 2.** Resultados del metanálisis de Thavendiranathan et al. Arch Intern Med 2006;166:2307-2313

Variable	Reducción Riesgo Relativo (RRR)%	Reducción absoluta del riesgo (RRA)%	NNT
Episodios coronarios principales	29,2	1,66	60 (45-106)
ACV	14,4	0,37	268 (169-1.482)
IM no fatal	31,7	1,65	61 (50-74)
Revascularización	33,8	1,08	93 (76-133)
Mortalidad coronaria	22,6*		
Mortalidad total	8*		

(\*) Sin significación estadística.

(NNT=61) en pacientes de riesgo moderado y un 2,51% (NNT=40) en pacientes de alto riesgo. También concluyen que podrían ser coste-efectivas en pacientes con un riesgo absoluto de más de un 20% a 10 años de tener un episodio coronario. No serían costo-efectivas en pacientes con riesgos menores del 10%, y sería controvertido su uso en la franja con riesgo del 10-20%.

### Prevención primaria en mujeres

Como hemos visto en la gráfica del estudio MONICA<sup>6</sup>, el riesgo de cardiopatía isquémica en las mujeres es notablemente menor que en los hombres. De hecho, en los ensayos clínicos que se han realizado en prevención primaria la proporción de mujeres ha sido bastante menor.

En el año 2004 se publicó un metanálisis en el que, entre otros, se valoraba la eficacia de la prevención primaria en mujeres con el colesterol elevado. Ni en mortalidad total, ni en mortalidad cardiovascular, ni en infartos de miocardio ni en episodios cardiovasculares hubo diferencias significativas frente a placebo<sup>20</sup>.

Los autores del estudio AFCAPS incluyen en sus conclusiones a las mujeres como beneficiarias del tratamiento con lovastatina, aunque en este grupo no hubo diferencias significativas en los episodios coronarios. Este es un claro ejemplo de sobreinterpretación pues, si bien la reducción relativa del riesgo es del 47%, estas diferencias no fueron significativas desde el punto de vista estadístico.

En el estudio MEGA en el que las mujeres eran el 69% de los pacientes, no se pudo ver ninguna diferencia significativa en los episodios coronarios (HR=0,71 [0,44-1,14]). Así pues, no tenemos actualmente ninguna prueba de peso que nos permita afirmar que el tratamiento en prevención primaria de las mujeres con hiperlipemia sea mínimamente eficaz para prevenir la morbi-mortalidad cardiovascular. La mujer presenta un riesgo de morir por enfermedad cardiovascular notablemente inferior al varón y el riesgo basal, como hemos visto, es una precondition para la eficacia de las estatinas.

### Prevención primaria en ancianos

De los ensayos realizados en prevención primaria, sólo uno de ellos está específicamente realizado en pacientes ancianos, el estudio PROSPER. Este estudio puede considerarse casi un estudio en prevención secundaria ya que incluyó un 44% de

pacientes con episodios cardiovasculares previos. Todos los pacientes tenían más de 70 años y alto riesgo cardiovascular. La variable principal (muerte de origen coronario o IM no fatal o ACV fatal o no) se redujo un 2,1% en riesgo absoluto ( $p=0,014$ ). Si se extraen los datos sólo de los ancianos en prevención primaria, no se encuentran diferencias significativas entre el grupo tratado con pravastatina respecto al placebo ni en episodios coronarios mayores, ni en episodios cardiovasculares ni en accidente cerebrovascular (este análisis lo hacen los propios autores). Sí se encontró un 25% más de cáncer en el grupo tratado en comparación con placebo y esta diferencia fue significativa (HR=1,25 [IC al 95% 1,04-1,51]). Un análisis posterior del estudio PROSPER sugiere que el c-HDL podría ser un buen predictor del riesgo en estos pacientes y que solo debería utilizarse la terapia con estatinas cuando el c-LDL esté elevado y los niveles de c-HDL fueran menores de 44,5 mg/dl o la relación c-LDL/c-HDL  $>3,3$ <sup>21</sup>.

Pero las dudas y falta de evidencia del uso de estatinas en pacientes ancianos van más allá. Diversos estudios han apuntado, aunque de forma no muy consistente, una relación inversa entre bajas concentraciones de colesterol en pacientes ancianos y el aumento de cáncer. El estudio que más controversia ha levantado es un estudio de cohortes realizado en Honolulu (pacientes de 71-93 años) como parte del Honolulu Heart Program<sup>22</sup>, que encontró una mayor mortalidad en aquellos pacientes con bajo nivel de colesterol. Pero no sólo en pacientes japoneses se ha visto este efecto. En una cohorte holandesa de 10 años de duración se vio que en pacientes de más de 85 años, una concentración alta de colesterol se asociaba con una mayor longevidad debido fundamentalmente a una menor muerte por cáncer e infecciones<sup>23</sup>. Se demuestre o no esta asociación, lo que más sorprendió en este estudio es que en pacientes de esa edad una alta concentración de colesterol no supuso un factor de riesgo cardiovascular.

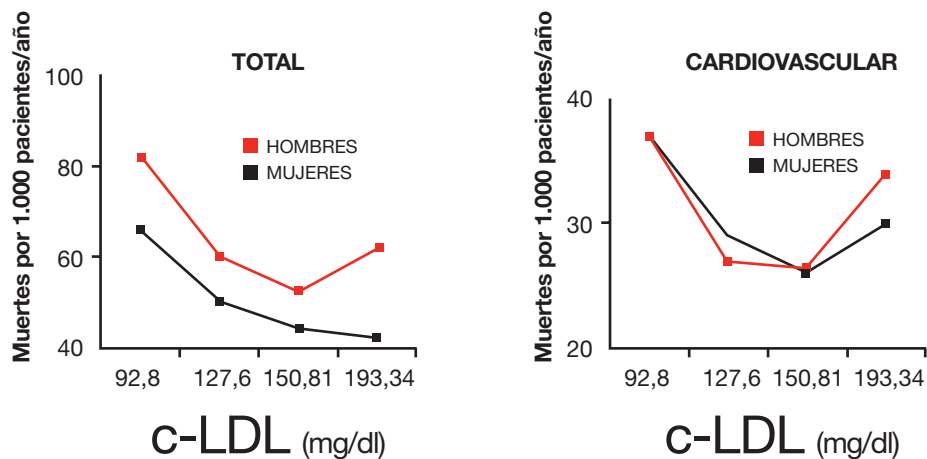
Un reciente metanálisis<sup>24</sup> ha mostrado una relación inversa entre el colesterol total y la mortalidad total en personas de más de 80 años. En este metanálisis se sugiere la posibilidad de que reducir el colesterol en este grupo de edad fuese realmente perjudicial.

El año pasado se publicó otro estudio de cohortes<sup>25</sup> realizado en el norte de Italia en el que la relación entre la mortalidad total y la concentración sérica de c-LDL, así como la relación entre la mortalidad cardiovascular y la concentración de c-LDL presentaban una curva en forma de J, de tal forma que a altas concentraciones de c-LDL se obtenían las mismas mortalidades que a bajas concentraciones. Tanto en hombres como en mujeres, no hubo una relación entre el ACV y la concentración de c-LDL. Sí la hubo en hombres en infarto de miocardio en aquellos que tenían más de 150 mg/dl de c-LDL, y en la mortalidad total en

*No se justifica la  
prevención primaria  
en mujeres y ancianos*



**Figura 5.** Mortalidad total y cardiovascular en hombres y mujeres ancianos y concentración de c-LDL (Tikhonoff V et al. J Am Geriatr Soc 2005;53:2159-64)



hombres con c-LDL <112 mg/dl y en mujeres con c-LDL <139 mg/dl (figura 5).

En conclusión, no existe evidencia según la cuál tengamos que tratar con estatinas a pacientes ancianos en prevención primaria con el colesterol elevado. Bajar mucho los niveles de colesterol podría ser contraproducente y las tablas de riesgo no contemplan a pacientes de más de 65 ó 70 años.

### Prevención primaria en diabéticos

Desde hace bastante tiempo existe controversia sobre si los pacientes diabéticos deben considerarse pacientes de prevención primaria o secundaria<sup>26,27</sup>. En los ensayos en prevención primaria la proporción de diabéticos ha sido variable, oscilando desde el 2,3% del estudio AFCAPS/TexCAPS hasta el 24,6 % del estudio ASCOT-LLA, lo que no ha permitido sacar conclusiones claras. En el año 2004 se publicó el estudio CARDS en el que se valoraba la prevención primaria del diabético tipo 2 con atorvastatina. Se añadía la condición de que estos diabéticos no tenían un colesterol elevado (todos tenían c-LDL <160 mg/dl). En este estudio la variable principal (episodio coronario agudo, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular) se redujo un 3,2% en riesgo absoluto, los episodios coronarios un 1,9% y los ACV un 1,3%. No hubo diferencias significativas en la mortalidad total. El análisis de este estudio fue objeto de un artículo del BIT<sup>28</sup> el año pasado. En ese artículo se criticaba fundamentalmente que los resultados de eficacia del ensayo son modestos y los autores magnifican su importancia. Además, estos resultados son aplicables únicamente a pacientes diabéticos con otro factor de riesgo asociado y con un riesgo estimado de episodios coronarios a los 10 años en torno al 15%. De ahí la importancia de utilizar

tablas de valoración de riesgo cardiovascular para diabéticos<sup>29</sup>.

En Julio de 2006 se publicó el estudio ASPEN<sup>30</sup>. En este estudio, un total de 2.410 pacientes diabéticos fueron aleatorizados a tomar atorvastatina de 10 mg o placebo. Del total de pacientes, el 21% estaban en prevención secundaria. Al igual que en el CARDS, el nivel de colesterol no era muy elevado (todos los pacientes tenían un c-LDL <160 mg/dl, siendo la media basal  $113 \pm 25$  en el grupo atorvastatina y  $114 \pm 26$  en el grupo placebo). La variable principal era la compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal, revascularización, cirugía coronaria, resucitación después de parada cardíaca y empeoramiento de angina que requiere hospitalización. Esta variable fue de un 13,7% en el grupo atorvastatina y un 15% en el grupo placebo [HR=0,90 (0,73-1,12) p=0,34]. Por tanto, no hubo diferencias significativas en la variable principal, pero tampoco las hubo en ninguna de la variables secundarias (infarto de miocardio fatal o no, ACV fatal o no, procedimientos quirúrgicos y hospitalización por angina). El c-LDL se redujo un 30,48% en los pacientes en prevención primaria y un 29,65% en los pacientes en prevención secundaria.

Si cogemos exclusivamente los pacientes diabéticos en prevención primaria, el 10,4% de los pacientes con atorvastatina y el 10,8% de los que recibieron placebo experimentaron algún episodio

*Los resultados en  
prevención primaria  
de los ensayos clínicos  
son de poca  
relevancia*

de los considerados en la variable combinada. Es fácil concluir que, según este estudio, rebajar un 30,48% el c-LDL en pacientes diabéticos que no han tenido episodios cardiovasculares y que no tiene el c-LDL muy elevado (criterio de selección c-LDL <160 mg/dl) no sirve absolutamente para nada en términos de morbimortalidad cardiovascular. En los 505 pacientes en prevención secundaria, la variable principal se produjo en el 26,2% del grupo atorvastatina y el 30,8% del grupo placebo y tampoco hubo diferencias significativas [HR=0,82 (0,59-1,15)]. Los resultados de este estudio no confirman los obtenidos con el CARDS. Los autores argumentan que esta diferencia en los resultados obtenidos se pueden explicar porque en el CARDS los pacientes eran más ancianos, más hipertensos, había más hombres y más fumadores.

Por tanto, es la valoración global del riesgo la que debe influir en el tratamiento de un diabético tipo 2 con estatinas, además de su nivel de colesterol. Así mismo, los resultados de este ensayo cuestionan las cifras de c-LDL=100 mg/dl, marcadas como objetivo en pacientes diabéticos ya que el grupo placebo (c-LDL basal del grupo placebo 114±26 mg/dl) no experimentó más episodios cardiovasculares que el grupo atorvastatina a pesar de que éste disminuyó el c-LDL un 30%. Los resultados del estudio ASPEN, no han sido divulgados por el laboratorio entre los profesionales, mientras que los resultados del estudio CARDS, así como los del ASCOT, han sido objeto de encuentros profesionales, charlas y multitud de reuniones promocionales.

En un metanálisis<sup>31</sup> publicado este mismo año se analiza la eficacia de la prevención primaria y secundaria con estatinas en el paciente diabético y no diabético. En ninguno de los ensayos analizados en este metanálisis en prevención primaria hubo diferencias significativas en los pacientes diabéticos entre los tratados con estatinas y los no tratados. Solo en un análisis de los pacientes diabéticos del ensayo HPS<sup>32</sup> hubo diferencias a favor de los tratados con estatinas. En este subestudio, el 27% de los pacientes utilizados para el análisis de la prevención primaria de episodios coronarios, además de ser diabéticos, tenían otra enfermedad cardiovascular que no era coronaria. A pesar de incluir este estudio, en prevención primaria la diferencia de riesgo absoluto para los episodios coronarios entre los diabéticos tratados o no con estatinas obtenida en el metanálisis fue del

0,02 [(0,04-0,00) p=0,1]. Incomprendiblemente los autores centran sus conclusiones en aquellos resultados positivos (prevención secundaria y riesgos relativos) y pasan por encima de este dato<sup>33</sup>.

Por tanto, no hay evidencia suficiente como para recomendar la prevención primaria CV con atorvastatina a los diabéticos con niveles no elevados de colesterol de forma generalizada. Los pacientes diabéticos se beneficiarán del tratamiento con estatinas en función de su riesgo cardiovascular. Este riesgo se debe medir con las tablas adecuadas y en función de éste, comenzar el tratamiento. Sí se deben generalizar, sin embargo, las medidas globales de prevención cardiovascular en el diabético: dieta, ejercicio, control del peso, abandono del tabaco, control estricto de la tensión arterial y buen control glucémico<sup>28</sup>.

**Nota:** Quedarían fuera de las valoraciones y conclusiones de este artículo las formas genéticas de hipercolesterolemia (hipercolesterolemia familiar heterocigota y otras).

## Resultados en salud de la prevención primaria con estatinas

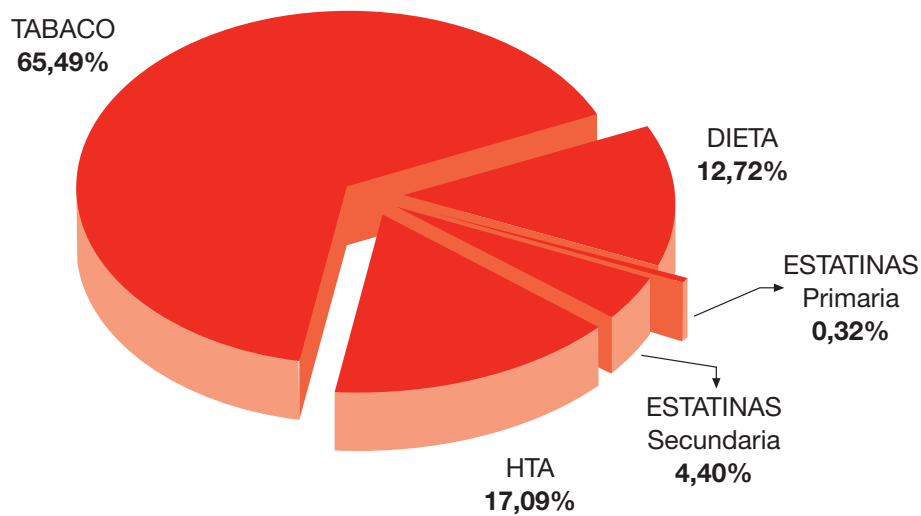
Como hemos podido ver hasta ahora, los resultados de los ensayos clínicos podemos considerarlos como muy discretos, cuando no insignificantes. Uno de los problemas relacionados con el uso crónico de medicamentos en pacientes sanos es el grado de cumplimiento del tratamiento. El abandono de la terapia con estatinas en los ensayos clínicos oscila entre el 6-30% al cabo de cinco años. Sin embargo, en el ámbito extrahospitalario este incumplimiento es sensiblemente mayor. Parece que la proporción de pacientes que abandonan la terapia se incrementa rápidamente durante los primeros meses y luego sigue aumentando de forma más moderada. Se estima que en EEUU sólo un 50% de los pacientes siguen en tratamiento a los seis meses y un 30-40% después de un año<sup>34</sup>. En Australia y Gran Bretaña se han publicado estudios con conclusiones similares<sup>35,36</sup>. En España los datos de incumplimiento terapéutico con estatinas se cifran en términos similares, cercanos al 50% tras un año de tratamiento<sup>37</sup>.

Según los ensayos clínicos que hemos visto, más del 97% de la población tratada no se va a beneficiar en ninguno de los casos en términos de morbimortalidad. Si a esto añadimos que las poblaciones de estudio de los ensayos tenían un riesgo basal notablemente superior al de la población española y el cumplimiento terapéutico en estos medicamentos no supera el 50%, podemos hacernos una idea de cuál puede ser el resultado en la práctica habitual. La reducción de episodios cardiovasculares en riesgo absoluto no llegaría en la práctica al 0,25%.

El año pasado se publicaron dos artículos que pretendían explicar la disminución de la mortalidad

*Los pacientes diabéticos no deberían ser clasificados como de "prevención secundaria"*

**Figura 6.** Papel de cada uno de los principales factores de riesgo que se redujeron, en el % de disminución de mortalidad atribuible a reducción de factores de riesgo (Unal B et al. BMJ doi:10.1136/bmj.38561.633345.8F)



por enfermedad coronaria que se ha producido en Inglaterra y Gales entre los años 1981 y 2000<sup>38,39</sup>. Del total de muertes evitadas, los autores atribuyen un 58% de ellas a cambios en los factores de riesgo. De estos, el protagonista principal fue el tabaco. La disminución en la prevalencia del hábito tabáquico fue del 35% lo que se tradujo en 29.715 muertes menos. La caída en la tensión arterial provocó 7.755 muertes menos, de las que 5.865 se atribuyeron a una tendencia a largo plazo de la bajada de tensión arterial (tanto en prevención primaria como secundaria) y 1.890 debido a los tratamientos en más de 7 millones de personas. A la bajada del colesterol se le atribuyeron 7.900 muertes menos, 5.770 debido a la dieta y 2.135 debido al tratamiento con estatinas, de las que solo 145 serían en prevención primaria (figura 6).

Sin embargo los recursos utilizados para tratar el colesterol en prevención primaria son enormes. En algunas zonas de Navarra, más de un 10% de la población mayor de 16 años toma estatinas cada día, lo que ocasionó un gasto al Servicio Navarro de Salud de más de 11 millones de euros en el año 2006.

### Beneficiarios del tratamiento con estatinas en prevención primaria

Las estatinas solo han demostrado obtener algún beneficio en varones de riesgo verdaderamente alto y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular adicionales. Si hemos visto que solo un 2% de los pacientes en el mejor de los casos (en España seguramente menos) se pueden beneficiar de la prevención primaria con estatinas, un uso eficiente de los recursos obliga a centrar los esfuerzos de tratamiento precisamente en ese

grupo de riesgo. La forma de identificar a los pacientes de riesgo es utilizar las tablas de valoración del riesgo cardiovascular. Las tablas de riesgo son un instrumento de ayuda para la toma de decisiones terapéuticas, pero no la última o la única instancia de decisión. Actualmente, según las distintas recomendaciones y protocolos, el porcentaje de población tratada puede ir desde el 6% al 40%<sup>40</sup>.

En la actualidad en Navarra, en la aplicación OMI, se encuentran disponibles para los médicos de Atención Primaria las tablas SCORE europeas y las tablas REGICOR (tablas de Framingham adaptadas a la población española). No obstante, a pesar de que las dos tienen ventajas e inconvenientes, hay una serie de aspectos que es preciso puntualizar y que hacen que, a nuestro juicio las tablas de REGICOR sean más útiles que las de SCORE a la hora de utilizarlas para decidir si se pone o no tratamiento hipolipemiante en una población de bajo riesgo como la española.

- REGICOR clasifica al paciente como de riesgo coronario bajo (<5% de tener un episodio a 10 años), ligero (5-9%), moderado (10-19%), alto (20-39%) o muy alto (>39%). SCORE clasifica a los pacientes según su riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años, considerándose un riesgo alto todos aquellos que tengan un riesgo mayor del 5%.
- SCORE identifica a muchos pacientes como de alto riesgo respecto a REGICOR, ya que desplaza el riesgo hacia mujeres de edad avanzada, no fumadoras y con colesterol moderadamente elevado en detrimento de varones de edad media con colesterol alto y clasifica como alto riesgo sobre todo en función del riesgo cerebrovascular, que está ligado fundamentalmente a la hipertensión arterial y no es prevenible con estatinas<sup>14</sup>.

## Hay que usar las tablas de riesgo cardiovascular antes de pautar un hipolipemiente en prevención primaria

- SCORE no dispone de tablas específicas para diabéticos, por lo que obliga a considerarlos, a efectos del tratamiento, como pacientes coronarios, algo cuando menos cuestionable<sup>41,42</sup>.
- La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo con respecto a REGICOR<sup>14</sup>.

A pesar de estos argumentos, también existen voces que se decantan por SCORE en vez de REGICOR. Actualmente la Sociedad Española de Medicina de Familia ha asumido las tablas de SCORE como tablas de elección, en consonancia con las Sociedades Europeas y por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Recientemente, además, han aparecido algunas publicaciones comparando las dos tablas<sup>43</sup>. Esta comparación ha tenido por objeto el valorar cuál de las dos tablas se ajusta mejor a la realidad cardiovascular. La función REGICOR subestimó el riesgo coronario y SCORE sobrestimó el riesgo de muerte cardiovascular. No obstante, si el objetivo es no sólo valorar el riesgo cardiovascular sino detectar al paciente de riesgo que puede beneficiarse del tratamiento con estatinas, seguimos pensando que REGICOR es de elección por las razones esgrimidas anteriormente.

De cualquier forma, el hecho de utilizar alguna de las dos tablas siempre será mejor opción que poner tratamiento hipolipemiente basándose simplemente en una analítica.

### Seguridad de las estatinas

En general las estatinas son seguras y bien toleradas si se utilizan a las dosis adecuadas. Los efectos adversos más comunes son molestias gastrointestinales, dolor de cabeza, insomnio y *rash*. Las estatinas también se han asociado con miopatías, incluyendo miositis clínicamente importante y rhabdomiolisis. El riesgo de rhabdomiolisis puede ser exacerbado por varios factores como compromiso hepático, insuficiencia renal, diabetes, hipotiroidismo y medicación concomitante como los fibratos<sup>44</sup>. La frecuencia de rhabdomiolisis vista con atorvastatina se ha estimado en 4,2 casos por cada 100.000 pacientes año<sup>45</sup>. El caso más grave fue el de la cerivastatina, retirada en

2001, con la que la FDA registró 31 muertes asociadas directamente a su consumo.

Aunque generalmente se asume que las estatinas son medicamentos seguros, quedan algunas dudas, especialmente después de los datos de algunos ensayos clínicos. En el estudio PROSPER, por ejemplo, el incremento significativo del número de cánceres neutralizó los escasos beneficios cardiovasculares. En el estudio CARE<sup>46</sup> (prevención secundaria) se vio un incremento significativo del cáncer de mama.

En noviembre del año pasado se publicó el estudio IDEAL<sup>47</sup> en el que se comparaba atorvastatina de 80 mg frente a simvastatina de 20 mg en prevención secundaria. Al menos el 90% de los pacientes en cualquiera de los grupos experimentó algún efecto adverso, siendo la mitad de ellos importantes, de tal forma que casi un 10% del grupo atorvastatina tuvo que abandonar el tratamiento. Así mismo, se vio una mayor incidencia significativa de mialgia, diarrea, dolor abdominal y elevación de transaminasas en el grupo de altas dosis de estatina. ¿Cómo es posible esta diferencia en el porcentaje de efectos adversos con respecto a otros estudios? Seguramente ha influido el sesgo de selección. En el estudio IDEAL el 91% de los pacientes previamente reclutado entró en el ensayo mientras que en el estudio TNT solo lo hizo el 54%. Es habitual que en estos ensayos no se seleccione a pacientes que son susceptibles de elevación de transaminasas con dosis bajas de estatina, que tienen cáncer, insuficiencia renal, hepática o cardíaca, triglicéridos elevados, etc, lo que disminuye la validez externa del estudio y minimiza los efectos adversos creando una falsa sensación de seguridad. Así, los efectos adversos en los ensayos clínicos con estatinas suelen estar infranotificados<sup>48</sup>.

### Agradecimientos

Gran parte del argumentario de este trabajo se basa en la estupenda serie de tres boletines editados por los compañeros de Castilla y León:

- *Riesgo cardiovascular, un enfoque para la toma de decisiones en el tratamiento de la hipercolesterolemia.* Sacyl lite 2004; n° 1 [www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/images?locale=es\\_ES&textOnly=false&idMmedia=26963](http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/images?locale=es_ES&textOnly=false&idMmedia=26963)
- *La idea del colesterol y el papel de los hipolipemiantes en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.* Sacyl lite 2004; n°2 [www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/images?locale=es\\_ES&textOnly=false&idMmedia=26964](http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/images?locale=es_ES&textOnly=false&idMmedia=26964)
- *Prevención primaria con estatinas en Diabetes, Hipertensión arterial, mujeres y ancianos. Dosis, selección y seguridad de estatinas.* Sacyl lite 2004; n°3 [www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/images?locale=es\\_ES&textOnly=false&idMmedia=26965](http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/images?locale=es_ES&textOnly=false&idMmedia=26965)



## Conclusiones

Existe una presión mediática inducida por la industria farmacéutica para sobredimensionar el papel del c-LDL en la enfermedad cardiovascular, con la intención de convertir pacientes sanos en “enfermos” consumidores de estatinas.

Algunos países mediterráneos como el nuestro presentan unas tasas de cardiopatía isquémica que pueden llegar a ser 4 veces menores que en algunos países anglosajones.

Los resultados obtenidos de los ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria, son de escasa relevancia clínica cuando no nula.

Cuando se extrapolan a una población como la española, solo un pequeño porcentaje de varones de alto riesgo podrían beneficiarse del

tratamiento, teniendo en cuenta que no se va a ver afectada la mortalidad y la máxima reducción de episodios cardiovasculares esperada no va a superar el 2%.

No se ha demostrado que las estatinas sean eficaces en mujeres o en mayores de 70 años en prevención primaria.

No se debería considerar sistemáticamente al diabético como un paciente coronario.

Se deben utilizar las tablas de riesgo para seleccionar los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con estatinas.

Los efectos adversos de las estatinas están minimizados en los ensayos clínicos, generalmente por un sesgo de selección.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- OFFARM 2004;23:56. <http://www.doyma.es/pdf/4/4v23n10a13069939pdf001.pdf>
- Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular: ¿estatinas? INFAC 2004;12(2):5-10. [www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es\\_1223/adjuntos/infac\\_v12n2.pdf](http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v12n2.pdf)
- Moynihan R and Cassels A. Selling Sickness: How Drug Companies Are Turning Us All Into Patients. 1ª Ed. Crows Nest: Allen & Unwin 2005.
- Las recomendaciones sobre colesterol se convierten en un asunto moral. Boletín Fármacos 2005;8(1):89-91 [www.boletinfarmacos.org/download/jan05.pdf](http://www.boletinfarmacos.org/download/jan05.pdf)
- Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano PL, Jiménez FJ, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HIS-PALIPID. Med Clin (Barc) 2006;127:331-334.
- Tunstall-Pedoe H. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. The Lancet 1999;353:1547-57.
- Kromhout D. European Heart Journal 1999;20:796-802.
- S. Sans, H. Kesteloot, D. Kromhout. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. European Heart Journal 1997;18:1231-48.
- Tendències de la malaltia coronària a Catalunya, 1985-97: projecte MONICA. Butlletí Epidemiològic de Catalunya 2000;XXI:1-6.
- Muñiz J, Castro A. Las enfermedades cardiovasculares en España. Disponible en [www.cuentayrazon.org/revista/pdf/113/Num113\\_006.pdf](http://www.cuentayrazon.org/revista/pdf/113/Num113_006.pdf) (9 oct. 06).
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Domínguez-Rojas V, Del Rey Calero J. How much benefit could be obtained from cardiovascular disease intervention programs?. Rev Epidemiol Sante Publique 1992;40:313-22.
- Chalmers J, Chapman N. Challenges for the prevention of primary and secondary stroke. The importance of lowering blood pressure and total cardiovascular risk. Blood Press 2001;10:344-51.
- Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. The Lancet 1995;346:1643-53.
- Miguel F, García A, Montero MJ. Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo. Aten Primaria 2005;56(3):253-61.
- Montori V, Permyer-Miraldà G, Ferreira-González I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D. Validity of composite end points in clinical trials BMJ, Mar 2005; 330: 594-596.
- Loannidis JPA. Why most published research findings are false. PLoS Medicine 2005; 2:696-701.
- Thavendiranathan P. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Statin Therapy. A meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med 2006; 166:2307-2313.
- Heart protection Study Collaborative group. MRC/ BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
- Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. JAMA 2004;291:2243-52.
- Packard CJ, Ford I, Robertson M, Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). Circulation 2005; 112:3058-65.
- Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program. Lancet 2001; 358:351-55.
- Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knock DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol



and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350:1119-23.

24. Anum EA, Adera T. *Ann Epidemiol* 2004;14:705-21.

25. Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, Scarpa R, Thijs L, Pes-sina AC et al. Low-density Lipoprotein Cholesterol and Mortality in Older People. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:2159-64.

26. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28:2901-2907.

27. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-942.

28. Erviti J, Berjon J. ¿Atorvastatina para la prevención primaria cardiovascular en diabéticos tipo 2, con independencia de sus niveles de colesterol?. Lectura crítica del estudio CARDS. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2005;13(2):11-17 [www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit\\_v13n2.pdf](http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v13n2.pdf)

29. Marrugat J, Solanas P, Dágostino R, Sullivan L, Ordovas, J, Cerdón F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(3):253-61.

30. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ on behalf of the Aspen Study Group. Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular End Points in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29: 1478-1485.

31. Costa J, Borges M, David C, Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.

32. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361: 2005-16.

33. Van Driel ML, Chevalier P. Abstract was misleading. *BMJ* 2006;332:1272.

34. Third report on National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. IX Adherence. *Circulation* 2002;106:3359-3366.

35. Simons LA, Levis G, Simons J. Apparent discontinuation rates in patients prescribed lipid-lowering drugs. *Med J Aust* 1996;164:208-211.

36. Carter S, Taylor D. A question of choice: compliance in medicine taking. *Medicines Partnership* 2003, [www.medicines-partnership.org](http://www.medicines-partnership.org) (June 2003).

37. F. Piñero, V. Gil, M. Donis, D. Orozco, R. Pastor y J. Merino. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulinodependiente y dislipemias. *Med Clin* 1998;111:565-7.

38. Unal B, Alison J, Capewell S. Explaining the decline in coronary Heart Disease Mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004;109:1101-1107.

39. Unal B, Alison J, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38561.633345.8F (originally published online 17 Aug 2005).

40. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfs I, Elosusa R, Salla J et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)* 2003;121(14):521-6.

41. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who have a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2003;324:939-42.

42. Lee ChD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and no diabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:855-60.

43. Buitrago F, Cañon L, Díaz N, Cruces E, Bravo B, Pérez I. *Med Clin (Barc)* 2006;127:368-73.

44. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-Associated Myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-1690.

45. Law M, Rudnick AR. Statin Safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52-60C.

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. *N Engl J Med* 1996;335: 1001-9.

47. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olson AG, Tikkanen MJ, Olme I et al. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.



**Servicio Navarro de Salud**  
Osasunbidea

#### ISSN

1138-1043

#### DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

#### INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

[www.cfnavarra.es/salud/publicaciones](http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones)

#### COMITÉ DE REDACCIÓN

##### Presidenta

Isabel Martín Montaner

##### Vocales

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

José Ignacio Elejalde Guerra

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Lourdes Muruzábal Sitges

Mercedes Noceda Urarte

Tomás Rubio Vela

Cristina Ibarrola Guillén

##### Coordinador

Juan Erviti López