

¿Atorvastatina para la prevención primaria cardiovascular en diabéticos tipo 2, con independencia de sus niveles de colesterol?

Lectura crítica del estudio CARDS

JUAN ERVITI Y JESÚS BERJÓN*

SERVICIO DE PRESTACIONES FARMACÉUTICAS. SNS-O.

* SERVICIO DE CARDIOLOGÍA. HOSPITAL DE NAVARRA. SNS-O

El estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) pretende responder a la pregunta sobre si la atorvastatina a dosis de 10 mg/d es eficaz en la prevención primaria cardiovascular (CV) en pacientes diabéticos tipo 2 con otro factor de riesgo asociado y con niveles no elevados de colesterol ($c\text{-LDL} \leq 160$ mg/dl como criterio de inclusión y $c\text{-LDL}$ medio = 117 mg/dl al inicio del estudio). La variable principal de eficacia fue la combinación de episodios coronarios agudos, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular (ACV).

El estudio demuestra que la atorvastatina es eficaz y segura utilizada en esta población. Pero la magnitud de este efecto es exagerada por los autores, quienes realizan una interpretación final del estudio no sustentada en los datos que aportan. Tras 4 años de tratamiento, cabe esperar que la probabilidad de estar libre de sufrir un episodio CV pase del 91% al 94%.

No hay evidencia suficiente como para recomendar la prevención primaria CV con atorvastatina a los diabéticos tipo 2 con niveles no elevados de colesterol de forma generalizada. Estaría indicada en el diabético con "suficiente" riesgo vascular, independientemente de los niveles de $c\text{-LDL}$. Sin embargo, se necesitan tablas de estratificación de riesgo del diabético adaptadas a nuestro medio.

Resumen del estudio

Pregunta de investigación

¿Es efectiva la atorvastatina en prevención primaria en pacientes diabéticos tipo 2 para reducir un resultado combinado de episodio coronario agudo, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular (ACV)?

Diseño

El estudio CARDS es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Además de los criterios clínicos de exclusión mencionados explícitamente, se administró placebo a todos los pacientes durante el mes previo a la aleatorización con el objeto de seleccionar a los buenos cumplidores. El comité de seguimiento acordó finalizar anticipadamente el ensayo en caso de observarse, en uno de los análisis preestablecidos, una diferencia favorable a atorvastatina. El diseño completo se publicó con anterioridad en otra revista médica².

Emplazamiento

132 centros de atención primaria de Gran Bretaña e Irlanda.

Pacientes

Se aleatorizaron un total de 2.841 pacientes, hombres y mujeres, de edad comprendida entre 40 y 75 años, diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 (según los criterios de la OMS de 1.985) y que tenían, además, al menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, retinopatía, microalbuminuria, macroalbuminuria o tabaquismo. Los pacientes debían presentar, además, niveles séricos de c-LDL \leq 160 mg/dl y de triglicéridos \leq 600 mg/dl.

Se excluyeron a los que presentaban una creatinina plasmática superior a 1,7 mg/dl, hemoglobina glucosilada superior al 12% y a aquellos que, durante el mes previo a la aleatorización, tomaron menos del 80% de los comprimidos de placebo. El perfil de la muestra se refleja en la tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características principales de la muestra

| Variable | Valor |
|----------------------------|------------------------|
| Edad media | 62 años |
| Varones | 68% |
| Hipertensos | 84% |
| Presión arterial sistólica | 144 mmHg |
| IECA o ARA II | 44% |
| Retinopatía | 30% |
| Microalbuminuria | 15% |
| Macroalbuminuria | 2% |
| Fumadores actuales | 23% |
| c-LDL | 117 mg/dl |
| Triglicéridos | 150 mg/dl |
| IMC | 28,8 kg/m ² |
| Duración de la diabetes | 7,8 años |
| HbA1c | 7,84% |
| AAS u otro antiagregante | 15% |

Tabla 2. Proporción de pacientes según número de factores de riesgo adicionales

| Nº factores de riesgo | % pacientes |
|-----------------------|-------------|
| 1 | 63 |
| 2 | 30 |
| 3 | 6 |
| 4 | 1 |

Intervención

De los 4.053 pacientes preseleccionados, 2.841 fueron aleatorizados. Ello supone que el 30%, aproximadamente, de los individuos reclutados no llegaron a iniciar el ensayo por distintos motivos. De los pacientes aleatorizados, 1.428 recibieron atorvastatina 10 mg/día y a 1.410 pacientes se les administró placebo. El análisis fue según intención de tratar.

Medidas de resultados

Variable principal: se trata de una variable combinada de episodios coronarios agudos (infarto de miocardio, incluido el silente, angina inestable, muerte coronaria aguda y parada cardíaca resucitada), revascularización coronaria y ACV.

Variables secundarias: muerte por cualquier causa y cualquier episodio de enfermedad cardiovascular aguda.

Resultados

El ensayo se suspendió anticipadamente tras 4 años de seguimiento, cuando quedaban 2 años para la finalización programada, al encontrarse diferencias significativas a favor del grupo tratado con atorvastatina. Los resultados principales se reflejan en la tabla 3. La relación de episodios registrados en términos absolutos en cada uno de los grupos en estudio se puede observar en la tabla 4.

Los resultados de eficacia del ensayo son modestos y los autores magnifican su importancia.

Tabla 3. Resultados obtenidos tras 4 años de tratamiento

| | atorvasta n= 1428 | placebo n = 1410 | Hazard Ratio (IC 95%) | RRA* | NNT† (IC 95%) |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------|------|------------------|
| Variable principal | 5,8% | 9,0% | 0,63 (0,48-0,83) | 3,2% | 28 (20-60) |
| Episodios coronarios agudos | 3,6% | 5,5% | 0,64 (0,45-0,91) | 1,9% | 47 (31-190) |
| Revascularización coronaria | 1,7% | 2,4% | 0,69 (0,41-1,16) | 0,7% | no significat |
| ACV | 1,5% | 2,8% | 0,52 (0,31-0,89) | 1,3% | 69 (48-302) |
| Variables secundarias | | | | | |
| Muerte por cualquier causa | 4,3% | 5,8% | 0,73 (0,52-1,01) | 1,5% | no significat |
| Cualquier episodio CV | 9,4% | 13,4% | 0,68 (0,55-0,85) | 4,0% | 22 (15-46) |

(*) RRA = reducción del riesgo absoluto

(†) NNT = número de pacientes que es necesario tratar durante 4 años para evitar un episodio

Tabla 4. Episodios registrados en términos absolutos en cada uno de los grupos en estudio*

| Descripción del episodio | Placebo (n= 1.410) | Atorvastatina (n= 1.428) |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Infarto miocardio fatal | 20 | 8 |
| Muerte por otra causa coronaria | 4 | 10 |
| Infarto miocardio no fatal | 41 | 25 |
| Angina inestable | 9 | 7 |
| Paro cardíaco | 0 | 0 |
| Revascularización coronaria | 18 | 12 |
| ACV fatal | 5 | 1 |
| ACV no fatal | 30 | 20 |
| Total | 127 | 83 |

(*) El nº de pacientes y episodios no coincide pues hubo pacientes que registraron más de un episodio

rarios de Pfizer. Cuatro de los firmantes declararon no tener conflicto de interés.

Evaluación crítica del ensayo

En primer lugar debe mencionarse que se trata de un estudio bien diseñado y con una metodología correcta. Además, el hecho de plantear un análisis por intención de tratar le confiere un sesgo conservador a la hora de valorar sus resultados de eficacia. Por otro lado, puede ser interesante realizar alguna consideración adicional a las reflexiones de los autores para poder valorar de forma contrastada la posible aportación de este ensayo a la práctica médica.

Conclusión de los autores

El estudio CARDS muestra que la atorvastatina a dosis de 10 mg/día es segura y eficaz en la reducción del riesgo de un primer episodio cardiovascular, incluido ACV, en pacientes con diabetes tipo 2 con niveles de colesterol en el extremo inferior de la distribución [...] El debate sobre si todos los pacientes con diabetes tipo 2 deberían recibir estatinas ahora debe centrarse en la discusión sobre si es posible identificar con seguridad algún paciente cuyo riesgo sea tan bajo como para no administrarle este tratamiento seguro y eficaz.

¿Los resultados obtenidos son realmente relevantes?

A lo largo del artículo se transmite constantemente la idea de que los resultados obtenidos son de una gran magnitud. Se hace referencia a una "reducción notable (37%) de episodios CV respecto al grupo control", al hecho de que el estudio se suspendió anticipadamente debido al "gran efecto del tratamiento", se apunta que podría haberse observado una reducción significativa en la mortalidad si no se hubiese tenido que suspender anticipadamente el ensayo, etc.

Papel de los financiadores

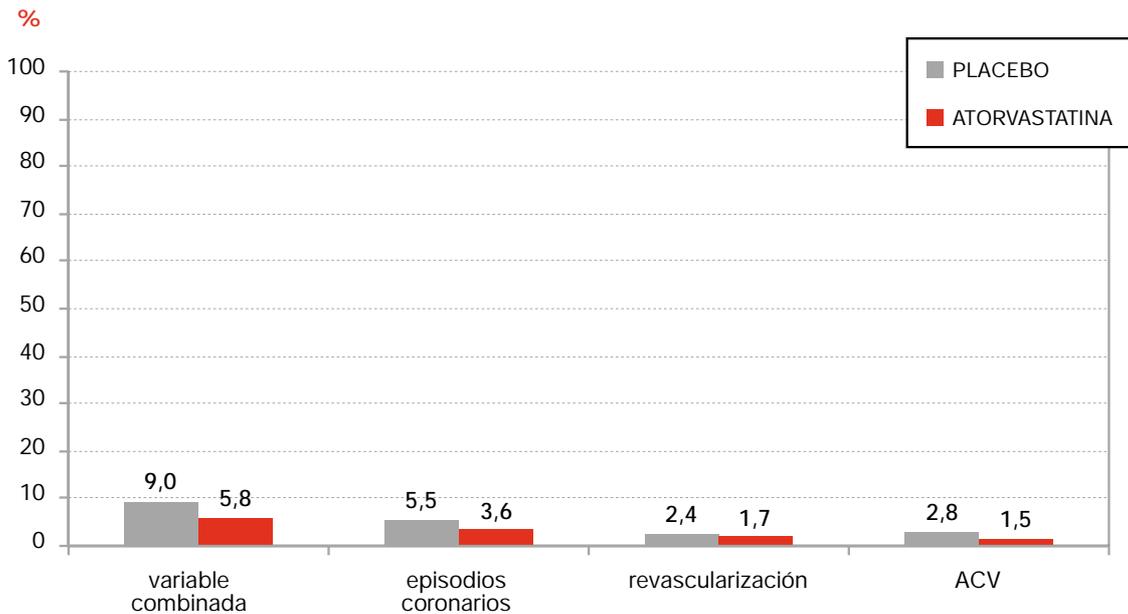
El estudio CARDS fue diseñado por los investigadores principales y financiado por el UK Department of Health, Diabetes UK y Pfizer. La monitorización, recogida y registro de datos la realizó el personal de Pfizer de Gran Bretaña. El control de calidad de los datos y la monitorización se realizó junto con el Centro Coordinador de la Universidad de Londres (financiado por Pfizer).

Declaración de conflicto de interés

Los 6 autores responsables del diseño del estudio y de la elaboración del artículo han recibido hono-

Estos resultados son sólo aplicables a diabéticos con un riesgo de episodios coronarios del 15% a los 10 años. Necesitamos tablas de riesgo de pacientes diabéticos ajustadas a nuestra población.

Figura 1. Riesgo absoluto observado en las principales variables tras 4 años de tratamiento

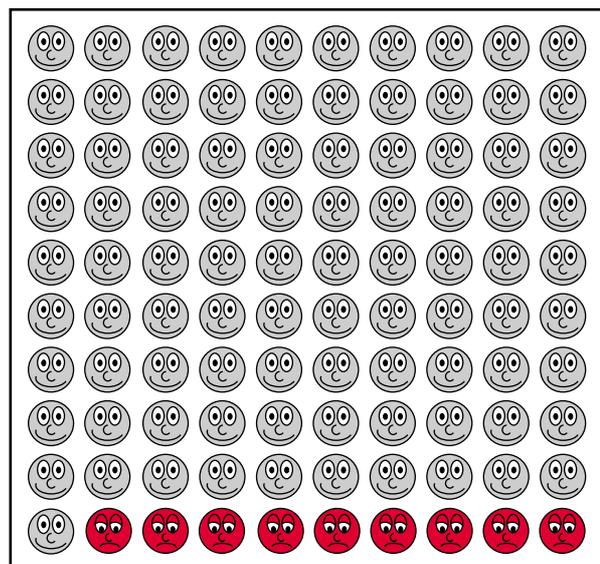


Sin embargo, cuando se lee detenidamente el estudio se obtiene una idea muy distinta. El cálculo de tamaño muestral se predetermina estimando una reducción del riesgo en la variable principal de un tercio (33%). Es decir, la diferencia mínima con relevancia clínica que los propios autores proponen es un 33% y la obtenida realmente es el 37%, por lo que podemos decir que nos encontramos ante un hallazgo de una magnitud muy próxima a la que los propios autores han definido como diferencia mínima relevante. Esto se puede entender mejor si hablamos de riesgo absoluto. La probabilidad de que un paciente sufra alguno de los episodios CV incluidos en la variable principal tras 4 años de seguimiento es de un 9%, mientras que en el grupo tratado con atorvastatina es del 5,8%. Es decir, la reducción de riesgo absoluto es de un 3,2%, lo que supone que la proporción de pacientes que no sufren ningún episodio principal pasa del 91% al 94% tras 4 años de tratamiento (fig 1). El resultado de la intervención sobre la variable

principal combinada en términos absolutos se ilustra en las figuras 2 y 3.

El estudio ha demostrado la eficacia y seguridad del uso de atorvastatina en esta población. Pero a la hora de cuantificar este efecto, juega con la finalización precoz del estudio y con la reducción del riesgo relativo para transmitir el mensaje de que la intervención es muy eficaz. Este estudio, como la mayoría de estudios de prevención cardiovascular, demuestra unos beneficios en términos absolutos modestos³.

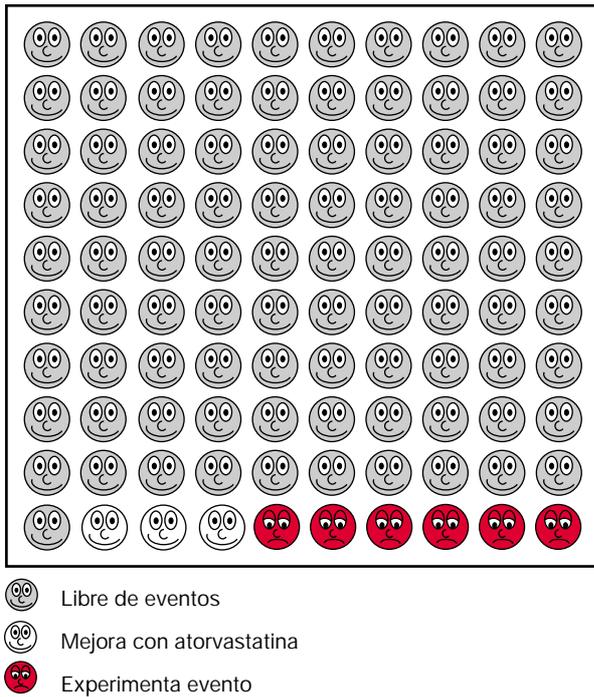
Figura 2. Resultados en el grupo placebo tras 4 años.



😊 Libre de eventos
 😞 Experimenta evento

No hay evidencia suficiente para recomendar la prevención primaria CV con atorvastatina a los diabéticos tipo 2 con niveles no elevados de colesterol de forma generalizada.

Figura 3. Resultados en el grupo atorvastatina tras 4 años.



¿A quién se podría aplicar las conclusiones del estudio?

El perfil de los pacientes incluidos en el ensayo CARDS merece ser comentado en varios aspectos. En primer lugar, los individuos seleccionados son diabéticos que tienen **otro factor de riesgo asociado** (fumadores, HTA, retinopatía o albuminuria) y el 68% son varones. Sin embargo, tanto en el título como en el resumen y en las conclusiones del artículo, se omite esta información intentando trasladar al lector la idea de que los resultados del ensayo son aplicables a todos los pacientes con diabetes tipo 2, independientemente de sus niveles de colesterol. De hecho el grupo placebo presenta una incidencia de eventos coronarios agudos (que es lo que se utiliza para estratificar el riesgo según las tablas de Framingham) de 1,47 por cien personas-año. Es decir, el riesgo a los 10 años de esta población estaría en torno al 15%. La extrapolación de las conclusiones de este estudio a la población diabética en general, como pretenden los autores, no es correcta.

En segundo lugar, es importante tener en consideración que los individuos son de **población anglosajona**. Cada vez está más claro que los pacientes del entorno mediterráneo presentan una morbilidad CV notablemente inferior a la de otras poblaciones como la seleccionada para este estudio^{4,5,6}, y especialmente en el caso de las mujeres españolas que presentan una morbilidad CV de las más bajas del mundo (en este ensayo sólo el 32% de los individuos eran mujeres). Si los diabéticos españoles tuvieran menor riesgo cardiovascular que los anglosajones, cosa que no conocemos

con seguridad (aunque hay algunos indicios que apuntan a ello)^{4,7}, los efectos del tratamiento con atorvastatina observados en el ensayo serían aún menores en nuestro entorno. Sería interesante disponer de datos específicos para establecer comparaciones entre los subgrupos de diabéticos de distintas poblaciones. Las principales limitaciones de la tabla de Framingham tienen relación con el escaso número de pacientes diabéticos incluidos en la cohorte en estudio (237 pacientes de los 5.573 estudiados) y con la propia definición de diabetes, que se estableció en base a la presencia de un nivel de glucemia superior a 164 mg/dl o la constatación del uso de antidiabéticos orales por parte del paciente⁸.

En Gran Bretaña se construyeron unas tablas específicas para el cálculo del riesgo coronario en diabéticos tipo 2 con los datos de 4.540 pacientes incluidos en el *UK Prospective Diabetes Study*⁹. En España se han publicado tablas específicas para diabéticos que están pendientes de validación⁴. Una de las limitaciones en la comparación entre ambas tablas es que utilizan diferentes variables para el cálculo del riesgo coronario. En la británica se consideran varios parámetros que no se incluyen en las españolas como la duración de la diabetes, la presencia o no de fibrilación auricular o nivel de hemoglobina glucosilada. Por otro lado, sólo consideran la presión arterial sistólica, mientras que las españolas también valoran la diastólica.

En tercer lugar, en un estudio de prevención cardiovascular es importante un **abordaje global del riesgo cardiovascular** siguiendo las recomendaciones actualmente vigentes, no incidiendo solo sobre el factor lipídico. En este estudio el 84% de los pacientes son hipertensos con TA media al inicio de 144/83 mmHg. Es conocido la importancia del control de la HTA en el diabético^{9,10}, recomendándose mantener cifras menores de 130/80 mmHg (aunque al inicio de este estudio el objetivo de TA generalmente aceptado no era tan bajo), siendo los IECA un fármaco de primera línea en esta población. Al cabo de 4 años la TA media era de

Es necesario insistir en las medidas globales de prevención CV en el diabético: dieta, ejercicio, control del peso, abandono del tabaco, control estricto de la tensión arterial y buen control glucémico.

144/79 mmHg en el grupo placebo, lo que expresa un manejo inadecuado de este factor de riesgo, y al inicio del estudio solo llevaban IECA o ARA II el 44% de los pacientes. ¿Sería similar el beneficio de la atorvastatina con un control más adecuado de la TA?

Conviene resaltar que en el estudio ASCOT-LLA¹¹, que es un estudio de intervención en hipertensión, el beneficio logrado con atorvastatina en el grupo global de pacientes no se observa en el subgrupo de diabéticos, a lo cual ha podido contribuir el buen control de la TA. En el CARDS, tampoco el control glucémico mejora a lo largo del estudio, sino todo lo contrario (HbA1c media en el grupo placebo de 7,81% al inicio y 8,1% al final), y el índice de masa corporal se incrementa ligeramente. Este estudio parece olvidarse de un abordaje global del riesgo cardiovascular y así el clínico práctico se queda sin respuesta a la pregunta que quizás más le interesa: el paciente diabético con cifras no elevadas de c-LDL que manejamos de acuerdo con las recomendaciones actuales (dieta, estilo de vida, tabaco, control estricto de TA y control glucémico), ¿se beneficia del tratamiento con estatinas?

¿Contamos con evidencias sólidas para recomendar la utilización de estatinas en la prevención primaria de la enfermedad coronaria en diabéticos?

En primer lugar hay que decir que el propio método científico exige la repetición de los ensayos en las mismas condiciones para poder demostrar cualquier fenómeno. Los resultados de un ensayo nunca deberían ser suficientes para instaurar una determinada práctica clínica. El estudio CARDS es el único diseñado específicamente para conocer el valor de las estatinas en prevención primaria del paciente diabético. Pero hay otros estudios con estatinas en los que se ha analizado los beneficios de las estatinas en el subgrupo de pacientes diabéticos.

En el HPS¹² se realizó un análisis pre-especificado sobre la eficacia de 40 mg de simvastatina frente a placebo en los pacientes diabéticos. En el grupo de 2.912 diabéticos sin enfermedad vascular previa se observó una reducción del primer episodio vascular grave (muerte coronaria, IAM, ACV o revascularización) del 33% a los 5 años (9,3% vs 13,5% p=0,0003). Este beneficio ocurría también en el grupo con c-LDL < 116 mg/dl. La diferencia media de los niveles de c-LDL entre el grupo simvastatina y el placebo fue de 39 mg/dl. Los autores concluyen que se debe considerar el tratamiento con estatinas de rutina en todos los diabéticos que tengan un riesgo suficientemente alto, independientemente de sus niveles de colesterol.

El ensayo ASCOT-LLA¹¹ es un estudio de tratamiento antihipertensivo que incluye a pacientes con HTA y al menos otros tres factores de riesgo

cardiovascular, la mayoría de ellos sin enfermedad vascular previa. Si tenían un colesterol total menor de 252 mg/dl, se aleatorizaban a tratamiento con 10 mg de atorvastatina o placebo. La atorvastatina redujo significativamente el riesgo de episodios coronarios graves (muerte coronaria o IAM) en un 36% a los 3,3 años (1,9% vs 3% p=0,0005). La diferencia media de los niveles de c-LDL entre el grupo atorvastatina y el placebo fue de 39 mg/dl. En el subgrupo de 2.532 diabéticos sorprendió el no encontrar diferencias significativas (3% vs 3,6%), si bien el beneficio proporcional de la atorvastatina no fue significativamente diferente en los diabéticos al resto de los pacientes, este hallazgo podría deberse al corto seguimiento y al estricto control de la TA.

Por último, el estudio ALLHAT-LLT¹³ es también un estudio de tratamiento antihipertensivo que incluye a pacientes hipertensos, con al menos 55 años y otro factor de riesgo asociado, la mayoría también sin enfermedad vascular asociada. Si presentaban c-LDL entre 120 y 189 mg/dl se aleatorizaban de una forma abierta a 40 mg de pravastatina o placebo. Tras un seguimiento medio de 4,8 años no se encontraron diferencias significativas. Tampoco en el subgrupo de 3.638 diabéticos se observó un efecto beneficioso. El problema de este estudio es que, al final del mismo, el 30% de los asignados al grupo placebo tomaban estatinas y solo el 70% de los del grupo de pravastatina lo hacían, de manera que la diferencia en los niveles de c-LDL de cada uno de los grupos es mucho menor que en otros estudios de intervención con estatinas que han demostrado eficacia.

Un metanálisis reciente sobre la utilidad de estatinas en el diabético¹⁴ muestra un beneficio significativo tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, con un riesgo relativo similar (0,78 y 0,76) pero con reducción del riesgo absoluto del 3% en prevención primaria (NNT = 34-35 pacientes en 4,3 años) y del 7% en prevención secundaria (NNT = 13-14 pacientes en 4,9 años).

Tomados todos estos datos en cuenta, la evidencia disponible apoya la eficacia del uso de estatinas como prevención primaria en el paciente diabético con niveles no altos de c-LDL, siempre y cuando dicho paciente tenga un suficiente riesgo vascular. El problema fundamental desde el punto de vista práctico reside en cómo estratificar el riesgo del paciente diabético en nuestro medio. El uso de tablas de riesgo como las del REGICOR o el UKPDS podrían ser de utilidad pero no están validadas en nuestro medio. Debe ser el propio profesional, teniendo en cuenta todas las características del paciente, quien debe tomar una decisión individualizada, sin olvidar un abordaje global de la prevención cardiovascular.

Conclusiones

Los resultados de eficacia del ensayo son modestos y los autores magnifican su importancia. En el caso de tratar a los diabéticos tipo 2, de alto riesgo CV y con niveles no elevados de colesterol con atorvastatina 10 mg/día durante 4 años, cabe esperar que la probabilidad de estar libre de sufrir un episodio CV pase del 91% al 94%.

Estos resultados son aplicables únicamente a pacientes diabéticos con otro factor de riesgo asociado y con un riesgo estimado de eventos coronarios a los 10 años de en torno al 15%.

Sería muy útil el disponer de tablas de riesgo del diabético ajustadas a nuestra población.

No hay evidencia suficiente como para recomendar la prevención primaria CV con atorvastatina a los diabéticos tipo 2 con niveles no elevados de colesterol (<117 mg/dl en este estudio) de forma generalizada. Si 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.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatine in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96
2. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, Maton SM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2002;19:201-211
3. Garg A. Statins for all patients with type-2 diabetes: not so soon [Comment]. *Lancet* 2004;364:641-2.
4. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, y cols. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(3):253-61.
5. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. 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;274:131-6.
6. ERICA Research Group. Prediction of coronary heart disease in Europe. The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *Eur Heart J* 1991;12:291-7.
7. J. Jimeno, N. Molist, J. Franch, V. Serrano, L. Serrano y R. Gracia. Variabilidad en la estimación del riesgo coronario en la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria* 2005;35(1):30-6.
8. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart Journal* 2003;24:987-1003.
9. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM and Holman RR. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science* 2001;101:671-9
10. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19(6):1149-59.
11. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
12. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
13. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
14. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2004;140:650-8.



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

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Isabel Martín Montaner

Vocales

Cristina Agudo Pascual
M^a José Ariz Arnedo
Jesús Berjón Reyero
Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina
Idoia Gaminde Inda
Maite Hermoso de Mendoza
Rodolfo Montoya Barquet
Lourdes Muruzábal Sitges
Mercedes Noceda Urarte
Tomás Rubio Vela
Ramón Villanueva Moreno

Coordinador

Juan Erviti López