

Aplicación práctica de las nuevas guías europeas sobre dislipemia desde el punto de vista del cardiólogo

Situación actual del tratamiento de las dislipemias en España

Ignacio Ferreira González *

Unidad de Epidemiología, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Palabras clave:

Hiperlipemia
Hipolipemiantes
Prevención primaria
Prevención secundaria

RESUMEN

La presente revisión tiene por objeto analizar la situación actual del tratamiento de las dislipemias en España y su evolución respecto a los años precedentes a partir de la información disponible en la literatura, enfatizando los aspectos que se podría mejorar y otros sobre los que hay incertidumbre. En general, la información disponible indica que, aunque ha habido una mejora relevante respecto a años anteriores, la tasa de hipercolesterolemia en la población general española es alta y las acciones terapéuticas para su control, mejorables. En prevención secundaria ha aumentado sustancialmente la prescripción del tratamiento hipolipemiente, especialmente con estatinas. Sin embargo, el grado de consecución de los objetivos terapéuticos en dicha población es menor que en otros países de nuestro entorno.

Treatment of Dyslipidemia in Spain Today

ABSTRACT

The aim of this article was to provide a descriptive overview of current approaches to the treatment of dyslipidemia in Spain and of the changes that have taken place in recent years, based on information available in the literature. The emphasis is on aspects of treatment that could be improved and on areas of uncertainty. In general, the information available indicates that although overall there have been substantial improvements relative to previous years, the incidence of hypercholesterolemia in the Spanish population remains high and treatment for the condition could be improved. With regard to secondary prevention, there has been a substantial increase in the prescription rate of lipid-lowering drugs, especially statins. However, therapeutic goals are achieved less frequently in Spain than in neighboring countries.

Keywords:

Dyslipidemia
Lipid-lowering drugs
Primary prevention
Secondary prevention

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular causa aproximadamente 4,3 millones de muertes en Europa y 2 millones en la Unión Europea, lo que supone casi la mitad (48%) de todas las muertes¹. Además, es la principal causa de la «carga global» de enfermedad (el 23% de la carga global). Sin embargo, la distribución de la mortalidad y la morbilidad no es homogénea: la mortalidad cardiovascular en general y la de origen coronario en particular son más bajas en países del sur y el este de Europa que en el centro y el este.

Como se ha demostrado ampliamente en múltiples estudios epidemiológicos, el riesgo cardiovascular está directamente relacionado con la concentración de colesterol²⁻⁶. Es más, la Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente el 8% de la «carga de enfermedad» en países desarrollados está causado por el colesterol elevado y que hasta un 60% de la enfermedad coronaria y el 40% de los ictus isquémicos son secundarios a una elevación de colesterol por encima

del dintel de la normalidad⁷. En la misma línea, el estudio INTERHEART⁸ estimó que aproximadamente el 45% de las muertes de origen cardiaco en el oeste de Europa y el 35% en el centro y el este de Europa se debían a dislipemias.

Hace algo más de 20 años se informó de que la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en España era de las más bajas del mundo (104/100.000 varones y 24/100.000 mujeres). Sin embargo, para entonces ya se había detectado un considerable aumento en dicha tasa de mortalidad respecto a los años precedentes, en concreto un incremento del 49% en varones y el 25% en mujeres. Coincidiendo con ello, se había observado además un aumento considerable del sedentarismo y de la cantidad de grasas saturadas en la dieta, factores en relación estrecha con la concentración de partículas lipídicas aterogénicas. Todo ello dio pie a que se establecieran en nuestro país las primeras normas consensuadas de control de la hipercolesterolemia en el seno de la Sociedad Española de Cardiología⁹. La presente revisión narrativa tiene por objeto analizar la situación actual del tratamiento

Autor para correspondencia: Unidad de Epidemiología, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.
Correo electrónico: nacho@ferreiragonzalez.com (I. Ferreira González).

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
CT: colesterol total

de las dislipemias en España (tabla) y su evolución respecto a los años precedentes, a partir de la información disponible en la literatura, enfatizando los aspectos que probablemente son mejorables y aquellos otros sobre los que hay incertidumbre.

PREVALENCIA Y TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN LA POBLACIÓN GENERAL

Únicamente se han realizado en España tres estudios de base poblacional que hayan incluido todo el territorio¹⁰⁻¹². El más reciente, el estudio ENRICA¹², se realizó entre 2008 y 2010 e incluyó a 11.554 sujetos representativos de la población española. En dicho estudio se seleccionó de manera aleatorizada una muestra de la población a partir de los listados telefónicos; se consiguió una tasa de respuesta del 51%. A cada paciente se le aplicó una encuesta estructurada y se determinaron sus concentraciones lipídicas. Se consideró hipercolesterolemia en presencia de colesterol total (CT) ≥ 200 mg/dl o tratamiento con hipolipemiantes; colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) elevado, en presencia de cLDL ≥ 130 mg/dl o tratamiento con hipolipemiantes; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo, en presencia de cHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres, e hipertrigliceridemia, en presencia de cifras de triglicéridos ≥ 150 mg/dl. Además, se consideró controlado el cLDL con valores < 130 mg/dl o < 100 mg/dl en pacientes diabéticos o con historia de enfermedad cardiovascular.

Según las definiciones del estudio ENRICA¹², en 2009 el 50,5% de la población adulta española era hipercolesterolémica, el 44,9% tenía cLDL elevado y el 26% tenía cHDL bajo, aunque dichas estimaciones variaban ampliamente si se modificaban los límites de normalidad del colesterol (fig.). No se observaron diferencias relevantes en dichos valores entre varones y mujeres y, lógicamente, la prevalencia era mayor en los estratos de mayor edad. En términos absolutos, significa que aproximadamente había 19,5 millones de personas a las que se podía considerar hipercolesterolémicas, 17,3 millones con cLDL elevado y 10 millones con cHDL por debajo del umbral de normalidad. Es interesante que, tomando como referencia el cLDL, solo el 53,6% de los sujetos dislipémicos sabía que lo era, y de estos, solo el 44,1% estaba recibiendo fármacos hipolipemiantes. En total, únicamente el 23,7% de todos los individuos con cLDL elevado estaba recibiendo tratamiento con fármacos y solo un 13,2% alcanzaba los objetivos terapéuticos recomendados. Aunque podría considerarse que la tasa de prescripción farmacológica depende en gran medida de las medidas llevadas a cabo para el control no farmacológico, lo cierto es que entre los hipercolesterolémicos únicamente el 76,1% había recibido consejos dietéticos y a un 48% se le había aconsejado realizar actividad física. Dichos datos son similares a los obtenidos en otros estudios en el ámbito de la atención primaria, donde se observó que el grado de control alcanzado con estatinas respecto al objetivo de cLDL se situaba en el 20%¹³. Aunque utilizando los criterios de las recomendaciones europeas y del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (ATP-III) la tasa de control en el estudio ENRICA aumentaba hasta un 31,3 y un 66,4% respectivamente, los resultados obtenidos indican que en conjunto el control no es óptimo. Quizá la cifra más destacable y que merece reflexión es que solo el 40,5% de los diabéticos y el 43,6% de los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular tenían cifras de cLDL < 100 mg/dl, sobre todo si se considera

Tabla

Situación actual de la dislipemia en España y su tratamiento

Referencias	Puntos clave
12, 15	Aunque hay heterogeneidad entre estudios, la prevalencia de hipercolesterolemia en la población española es alta en general
10, 12, 15-17	En los últimos años ha habido un incremento importante de las acciones terapéuticas para el control de la hipercolesterolemia en la población general española. Sin embargo, actualmente hay margen de mejora de acuerdo con las recomendaciones
13, 25, 26, 28-32	En los últimos años, en España se ha incrementado de manera importante la tasa de uso de hipolipemiantes, especialmente estatinas, en prevención secundaria
13, 28-32	En general, el grado de consecución de los objetivos terapéuticos fijados por las guías de práctica clínica en prevención secundaria es mejorable
20	Datos indirectos señalan un impacto significativo en relación con la reducción de muertes de origen cardiovascular asociada al tratamiento de la hipercolesterolemia en España en las últimas dos décadas

que la mayoría de dichos pacientes tienen indicación con valores < 70 mg/dl según las últimas recomendaciones¹⁴.

Otra estrategia para estimar de manera indirecta la prevalencia de dislipemia en la población general es la utilizada en el estudio DARIOS. Consiste en un análisis agrupado con datos individuales de estudios de prevalencia españoles realizados con una metodología similar entre los años 2000 y 2009¹⁵. En total, se analizaron conjuntamente los datos de once estudios de prevalencia, correspondientes a un total de 28.887 sujetos de 35-74 años de diez comunidades autónomas. Los datos del estudio ENRICA difieren en cierta medida de los del estudio DARIOS tanto en varones como en mujeres y para cualquier límite de hipercolesterolemia (fig.). Lo mismo ocurre si se consideran los estratos de edad. Así, por ejemplo, para el estrato de 65-74 años y considerando arbitrariamente la hipercolesterolemia con CT ≥ 250 mg/dl, mientras que en el estudio ENRICA se reporta una prevalencia del 31,1 y el 45,8% para varones y mujeres respectivamente, en el estudio DARIOS dichas prevalencias fueron del 47 y el 59%. Aunque la comparación de dichos estudios es problemática, dado que en el estudio ENRICA la base para el muestreo fue el total de la población española y el ámbito de los estudios incluidos en DARIOS fueron las comunidades autónomas, no se puede descartar un sesgo de selección en uno u otro sentido. De hecho, mientras la tasa de respuesta del estudio ENRICA fue del 51%, las del estudio DARIOS se situaron generalmente por encima del 70%. Por otro lado, entre los propios estudios incluidos en el proyecto DARIOS se observó cierta variabilidad en las estimaciones correspondientes. En todo caso, incluso considerando el estudio ENRICA como la estimación «más favorable», se puede afirmar que la prevalencia de hipercolesterolemia en España es alta y su grado de control con el tratamiento, inferior a lo que sería recomendable.

EVOLUCIÓN: ESTUDIOS DE TENDENCIAS EN POBLACIÓN GENERAL

El análisis de la tendencia y evolución de la dislipemia en un ámbito territorial amplio y heterogéneo como España es complicado. Como método de aproximación se puede comparar estudios con metodología similar. Así, en el estudio de Banegas et al¹⁰ se seleccionó en 1989 una muestra aleatoria de 2.021 pacientes del estrato de edad de 18-65 años, y se observó una prevalencia de CT > 250 mg/dl en el 18% del total de la población. En el reciente estudio ENRICA¹², se observó una prevalencia general de CT > 240 mg/dl del

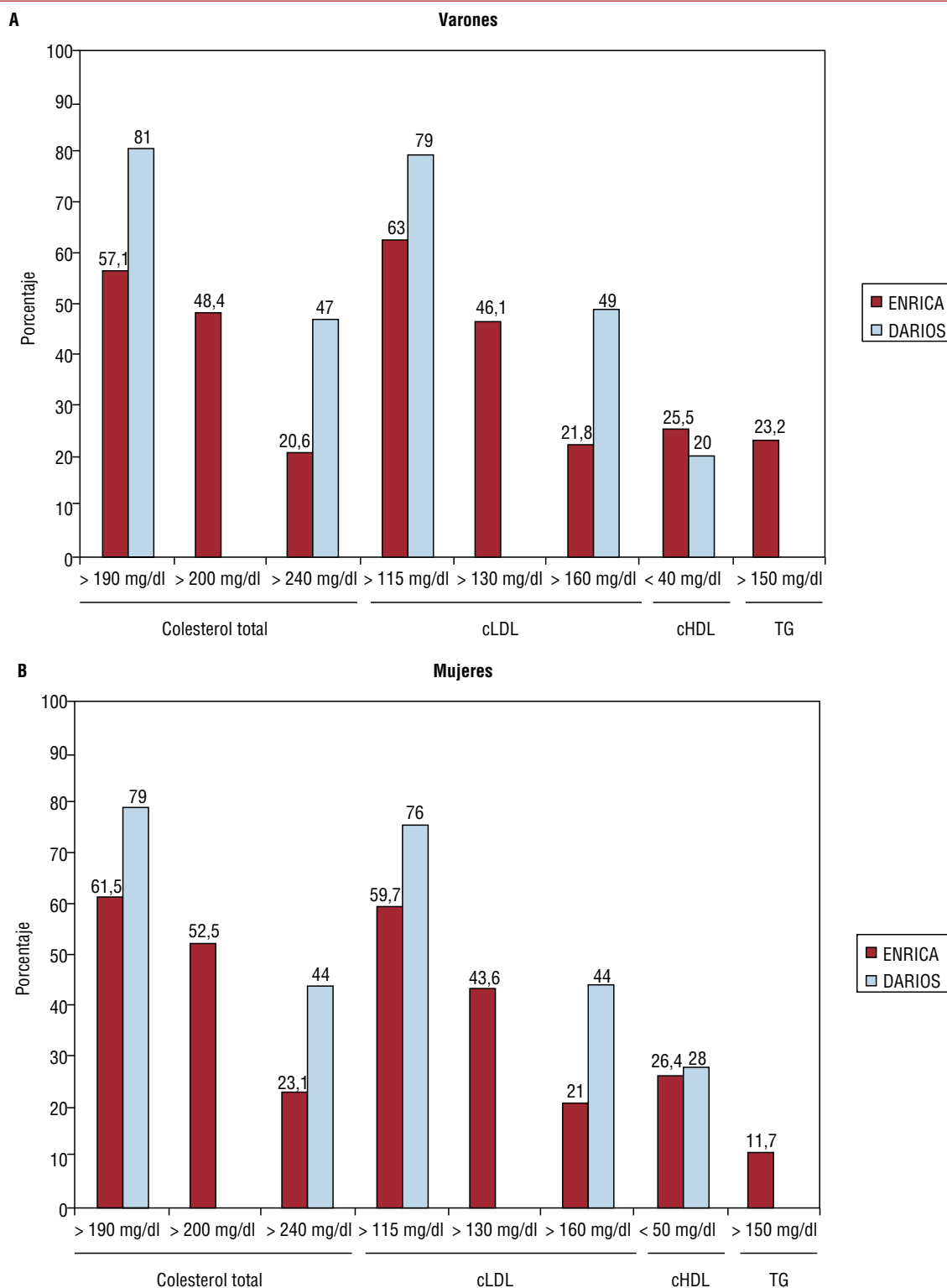


Figura. Comparación de la tasa de sujetos con colesterol y triglicéridos elevados en los estudios ENRICA y DARIOS para diferentes umbrales de normalidad.

21,9%. Teniendo en cuenta el diferente umbral de CT patológico empleado en uno y otro estudio y que, a diferencia del de Banegas et al, en el ENRICA se incluyó a pacientes mayores de 65 años, de forma aproximada se podría afirmar, con toda la prudencia, que dichas tasas son similares o, al menos, que en la población general la tasa de individuos con CT > 250 mg/dl no ha variado sustancialmente en los últimos 20 años.

Conclusiones similares aparecen si se compara los estudios de Banegas et al y ENRICA con el estudio ERICE que, al igual que el DARIOS, consiste en un análisis agrupado de ocho estudios realizados entre 1992 y 2001. Considerando el umbral de CT > 250 mg/dl, la prevalencia de hipercolesterolemia se situaba en los años noventa en el 19,2% de los varones y el 20,7% de las mujeres, y se observaba la mayor tasa en el área mediterránea¹⁶.

También hay que destacar como estudio de tendencias los datos de las cohortes del estudio REGICOR seleccionadas en 1995, 2000 y 2005. Básicamente, incluían a sujetos de 35-74 años seleccionados aleatoriamente en la provincia de Girona¹⁷. Se observó una clara tendencia en la reducción tanto del CT medio como del cLDL medio, junto con un aumento de la tasa de individuos con tratamiento hipolipemiente, mientras que no se observaron cambios significativos en relación con el cHDL. Aunque se trata de un ensayo limitado a una región concreta, los resultados están en consonancia con los del estudio previamente mencionado. Sin embargo, en población joven, menos representada en los estudios epidemiológicos tradicionales, las observaciones son algo diferentes. En el estudio AGEMZA¹⁸ se analizaron los valores lipídicos de varones jóvenes de la Academia General Militar de Zaragoza en los años ochenta, y se repitió el análisis 20 años después. Se observó un aumento medio del CT en 12,46 mg/dl y del cLDL en 15,8 mg/dl y una reducción del cHDL en 4,11 mg/dl.

Aunque, como se ha visto, existen estudios específicamente dirigidos a analizar la evolución de las tasas de hiperlipemia y el manejo terapéutico de esta, el análisis del impacto real del tratamiento es más complejo. Cabe destacar un reciente estudio que lo ha evaluado de manera indirecta, junto con el impacto del tratamiento de otros factores de riesgo. En concreto, se estudió el impacto del tratamiento de los factores de riesgo en las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria mediante un modelo previamente validado¹⁹. Dicho modelo calculaba la mortalidad por enfermedad coronaria que se esperaba en 2005 si el riesgo de muerte por dicha causa hubiera sido el riesgo establecido en 1988²⁰. Se estimó que en España en 2005 se habían producido 8.530 menos muertes que las que se esperaba si el riesgo hubiera sido el de 1988. En concreto, se estimó que se había prevenido o pospuesto aproximadamente 3.130 muertes de causa cardiovascular gracias a la reducción del colesterol, lo cual suponía el mayor beneficio en reducción de mortalidad del total frente a otros factores de riesgo y tratamientos analizados. En otras palabras, aunque hay todavía margen para mejorar, el trecho recorrido en las últimas dos décadas ha sido importante.

PREVALENCIA Y TRATAMIENTO EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Desde la aparición entre 1994 y 1998 de los grandes estudios que marcaron un antes y un después en el tratamiento de las dislipemias en prevención secundaria²¹⁻²³, hay gran interés en conocer en qué medida está presente dicho factor de riesgo en los pacientes coronarios y en qué grado se controla. En nuestro país, ya en el año 1998 se comunicaron los datos de un registro de 3.215 pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio, angina o revascularización coronaria en 25 hospitales seleccionados de forma no aleatorizada²⁴. En el análisis de las muestras lipídicas obtenidas en las primeras 24 h del evento se observaron tasas de CT > 200 mg/dl en el 56,3% de la muestra, cLDL > 100 mg/dl en el 88,1%, cHDL bajo en el 43,4% y triglicéridos > 200 mg/dl en el 20,8%²⁵. Quizá la publicación de los grandes ensayos clínicos antes mencionados aumentó el grado de concienciación de la comunidad médica en general y de la cardiológica en particular sobre la necesidad de tratamiento con estatinas en dicha población, pues se observó un incremento significativo de tratamiento hipolipemiente en los años posteriores. Así, la comparación de los estudios transversales PREVESE I y II, llevados a cabo en 1994 y 1998 respectivamente, indicó un aumento sustancial del uso de tratamientos hipolipemiantes en prevención secundaria^{25,26}, sobre todo en relación con las estatinas, en línea con lo comunicado en otros estudios de ámbito europeo²⁷.

Otra cosa es el grado de control de la dislipemia en prevención secundaria respecto a los objetivos terapéuticos. Los datos disponibles apuntan a que la consecución de los objetivos terapéuticos es mejorable. Este hecho se ha observado en el estudio PREseAP, que mostró en 2007 que hasta el 60,1% de los pacientes con indicación

de prevención secundaria tenían cLDL > 100 mg/dl²⁸. Más recientemente, en el estudio DYSIS se ha observado, en 1.321 pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, que el 56,6% tenía CT > 200 mg/dl; el 51,3%, cLDL > 100 mg/dl; el 30,9%, cHDL bajo (< 40 mg/dl los varones y < 50 mg/dl las mujeres), y el 36,1%, triglicéridos > 150 mg/dl¹³. Curiosamente, de entre los factores de riesgo de mal control lipídico, recibir tratamiento de un especialista (cardiólogo, endocrinólogo o internista) se asoció a menor riesgo de mal control del cLDL (*odds ratio* [OR] = 0,52; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,43-0,62; $p < 0,001$), pero también a mayor riesgo de mal control de cHDL (OR = 1,4; IC95%, 1,15-1,71; $p < 0,001$). Además, dicha situación quizá represente el «mejor escenario posible», pues en el estudio DYSIS se seleccionaron consultas ambulatorias, por lo que es de esperar que los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y riesgo elevado que no acuden habitualmente a las consultas no están representados y posiblemente sean los de peor control lipídico.

Si nos centramos en pacientes de especial riesgo, como pueden ser aquellos con antecedentes de revascularización coronaria o quirúrgica, recientemente se ha observado que hasta en un 44,9% no se suele conseguir el objetivo de cLDL < 100 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas (en el 96%) y ezetimiba (en el 18%)²⁹. Además, en los que se consigue el dintel objetivo de cLDL < 100 mg/dl, cerca del 30% tiene asociados valores de cHDL < 40 mg/dl y/o triglicéridos > 150 mg/dl, situación que se ha dado en llamar «riesgo residual lipídico»³⁰. Aunque queda por esclarecer con precisión el efecto del riesgo residual en eventos mayores, las recomendaciones actuales indican que se debería abordar el riesgo residual mediante las intervenciones terapéuticas correspondientes, sobre todo en pacientes con factores de riesgo adicionales¹⁴.

Si bien hay profusión de estudios transversales para evaluar el grado de consecución de los objetivos terapéuticos, los estudios longitudinales que lo evalúan son más bien escasos. Por ello merece la pena mencionar el estudio REALITY, que analizó el patrón de uso y prescripción de fármacos hipolipemiantes a lo largo del tiempo y su relación con el grado de consecución de los objetivos terapéuticos en 619 pacientes con enfermedad coronaria o equivalente³¹. Aunque se prescribieron estatinas como fármaco inicial al 90,2% de los pacientes y se consiguió una reducción media de cLDL del 26% tras 3 años de seguimiento, solo un 20,2% de los pacientes alcanzó el valor objetivo de cLDL. Entre los factores que se asociaron a mayor riesgo de no conseguir los objetivos del tratamiento, destaca un valor basal de cLDL especialmente elevado (> 190 mg/dl).

En línea con lo anterior, el estudio INERCIA analizó la «inercia terapéutica» del tratamiento de la hiperlipemia en pacientes con cardiopatía isquémica, definiéndose como tal la ausencia de cambio en los tratamientos hipolipemiantes en los pacientes que lo tenían indicado, es decir, cLDL > 100 mg/dl o cLDL > 70 mg/dl si además el paciente es diabético³². Se observó inercia terapéutica en el 42,8% de un total de 3.824 visitas que tenían criterios de cambio de tratamiento, sin que hubiera clara asociación con factores de paciente y de médico, aunque parece ser que la favorecía el mayor tiempo desde el diagnóstico de cardiopatía isquémica.

El estudio de los factores del proceso asistencial que determinan un resultado u otro en salud es complejo. En el caso concreto del control del colesterol, nos podríamos preguntar qué modelo asistencial es el más adecuado para conseguir un control óptimo. Si bien en los hospitales españoles hay aproximadamente 53 unidades especializadas en el tratamiento de dislipemias (<http://www.searteriosclerosis.org/clinica-e-investigacion-unidades-de-lipidos-homologadas>), el efecto de dicha herramienta del proceso asistencial no se ha estudiado en nuestro entorno. Sin embargo, sí que hay datos de que un modelo de atención integral entre la medicina de atención primaria y la hospitalaria puede mejorar los objetivos terapéuticos. En este sentido, recientemente se ha observado que el simple hecho de compartir la historia clínica de atención primaria y la hospitalaria, junto con la estrategia

de que el especialista pase visita en el centro de atención primaria y periódicamente se organicen sesiones clínicas y formativas entre el hospital y la atención primaria, se asocia de manera independiente a un control óptimo de las cifras de LDL en pacientes con cardiopatía isquémica (OR = 5,9; IC95%, 4,3-8; $p < 0,001$)³³.

COMPARACIÓN CON OTROS PAÍSES

Para poner en perspectiva los hallazgos de los estudios realizados en nuestro país, merece la pena comentar algunos estudios multinacionales comparativos. Entre los más relevantes, destaca el estudio L-TAP 2³⁴, que recogió información sobre los tratamientos hipolipemiantes y el grado de consecución del objetivo terapéutico sobre el cLDL en más de 10.000 pacientes dislipémicos de nueve países entre 2006 y 2007. Según dicho estudio, del total de pacientes españoles incluidos, aunque el 76% estaba en tratamiento con estatinas, solo en el 47,4% se consiguió el valor deseable de cLDL de acuerdo con su perfil de riesgo, proporción inferior que en países de nuestro entorno, como Francia (53,7%), Países Bajos (74,1%), y otros países desarrollados como Estados Unidos (75,7%), Canadá (67,3%) y Corea (83,5%). Por el contrario, es interesante mencionar que la tasa de pacientes con cHDL por debajo del dintel deseable era de las menores en España (< 12%), junto con Francia y Brasil.

En todo caso, el grado de consecución de los objetivos terapéuticos habría mejorado respecto a lo comunicado en estudios previos, en general y en cada uno de los países considerados^{27,35}. Dicha mejora es heterogénea entre países, posiblemente por diferencias entre sistemas de salud, protocolos de recomendaciones terapéuticas y pacientes. Sin embargo, cabría preguntarse si en países del área mediterránea los objetivos terapéuticos de cLDL y cHDL deben ser estrictamente iguales a los de otros entornos donde se puede esperar una mayor tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica para un mayor grado de control de la dislipemia¹. En estos momentos no existe respuesta a esa pregunta y lo más prudente es tratar de conseguir los objetivos terapéuticos fijados en las recomendaciones en la medida de lo posible. En este sentido, las nuevas recomendaciones terapéuticas aceptan ya como de clase I el dintel de cLDL de 70 mg/dl para pacientes de muy alto riesgo (incluye enfermedad cardiovascular establecida, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 1 con lesión de órgano diana, enfermedad renal moderada o grave o aquellos con riesgo de muerte cardiovascular), lo cual obligará en nuestro país a un mayor esfuerzo tanto de la comunidad médica como de la Administración.

CONCLUSIONES

Aunque hay una heterogeneidad significativa entre estudios y la tasa de dislipemia es altamente dependiente de los umbrales considerados en cada momento por las sociedades científicas correspondientes, se puede afirmar que, en conjunto, la tasa de hipercolesterolemia en la población general española es alta y las acciones terapéuticas para su control, mejorables. No obstante, los datos disponibles muestran una mejora relevante respecto a años anteriores en dicho control, como también un aumento sustancial en la prescripción de tratamiento hipolipemiente, especialmente estatinas, en una población de especial riesgo como es la que ha sufrido un evento cardiovascular. El grado de consecución de los objetivos terapéuticos en dicha población, sin embargo, es menor que en otros países de nuestro entorno. Aunque se podría señalar que el impacto del descenso del cLDL en el área mediterránea puede diferir de otros entornos y, por tanto, los objetivos terapéuticos deberían diferir también, la ausencia de datos probatorios de dicha hipótesis indica que lo más prudente es tratar de conseguir los objetivos terapéuticos establecidos en las recomendaciones europeas. El modelo asistencial más eficaz y eficiente para cumplir dichos objetivos en nuestro entorno no está establecido.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allender S, Scharbotough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics: 2008 edition. London: British Heart Foundation; 2008.
2. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256:2823-8.
3. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13:141-54.
4. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987;257:2176-80.
5. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. *Circulation*. 1966;34:679-97.
6. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1979;90:85-91.
7. The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
9. Consensus for the control of blood cholesterol in Spain. Promoted by the Sociedad Española de Cardiología, sponsored by the Ministerio de Sanidad y Consumo, with the help of the Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social. *Rev Esp Cardiol*. 1989;42:438-43.
10. Banegas JR, Villar-Alvarez F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñoz JG, et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub*. 1993;67:419-45.
11. Gómez-Gerique JA, Gutierrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al. Perfil lipídico de la población española: Estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)*. 1999;113:730-5.
12. Guallar-Castillon P, Gil-Montero M, Leon-Munoz LM, Graciani A, Bayan-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551-8.
13. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guisarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:286-94.
14. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
15. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega AT, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
16. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-40.
17. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masia R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in Northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653-9.
18. Portero MP, Leon M, Andres EM, Laclaustra M, Pascual I, Bes M, et al. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular de jóvenes españoles de los años ochenta y tras el 2000. Datos del estudio AGEMZA. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1260-6.
19. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
20. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-96.
21. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
22. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
23. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
24. De Velasco JA, Llagunes E, Fito R, Sala J, Del Rio A, De Los Arcos E. Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional (Programa 3C). *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:159-68.

25. De Velasco JA, Cosin J, Lopez-Sendon JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:801-9.
26. De Velasco JA, Cosin J, Lopez Sendon JL, De Teresa E, De Oya M, Carrasco JL, et al. [Secondary prevention of myocardial infarction in Spain. The PREVERSE study]. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:406-15.
27. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet.* 2001;357:995-1001.
28. Orozco-Beltrán D, Brotons C, Moral I, Soriano N, Del Valle MA, Rodríguez AI, et al. Determinantes del control de la presión arterial y los lípidos en pacientes con enfermedad cardiovascular (estudio PREseAP). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:317-21.
29. González-Juanatey JR, Cordero A, Vitale GC, González-Timon B, Mazon P, Bertomeu V. Magnitud y características del riesgo residual lipídico en pacientes con antecedentes de revascularización coronaria: estudio ICP-Bypass. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:862-8.
30. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, Despres JP, Shah PK, Kastelein JJ, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55:35-41.
31. García FJ, Marín A, Pérez-Jiménez F, Pintó X, Nocea G, Ahumada C, et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. *Farmacoeconomics.* 2004;22 Suppl 3:1-12.
32. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. Estudio Inercia. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1428-37.
33. Falces C, Andrea R, Heras M, Vehi C, Sorribes M, Sanchis L, et al. Integración entre cardiología y atención primaria: impacto sobre la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:564-71.
34. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrières J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation.* 2009;120:28-34.
35. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001;22:554-72.