

Situación de la dislipemia en España

Situación actual de la dislipemia en España: la visión del cardiólogo

Alberto Cordero ^{a,*} y Lorenzo Fácila ^b^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España^bDepartamento de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España**Palabras clave:**

Hipercolesterolemia

LDL

Cardiopatía

Síndrome coronario agudo

RESUMEN

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo muy prevalente en los pacientes con enfermedad cardiovascular y confiere especial riesgo de sufrir cardiopatía isquémica. Los pacientes con síndrome coronario agudo suelen presentar valores intermedios de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, lo que refleja la importancia de la interacción con otros factores de riesgo para que aumente el riesgo cardiovascular. Sin embargo, el tratamiento con estatinas mejora el pronóstico de los pacientes tras un SCA, especialmente el tratamiento intensivo, e independientemente de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, lo cual hace que se deba considerar esta estrategia terapéutica como la mejor opción para todos estos pacientes y, por extensión, todos los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Dyslipidemia in Spain Today: the Cardiologist's Perspective**ABSTRACT**

Hypercholesterolemia is a highly prevalent risk factor in patients with cardiovascular disease and is associated, in particular, with an increased risk of coronary heart disease. Patients with acute coronary syndrome usually present with only moderately raised low-density lipoprotein cholesterol levels, which suggests that interactions with other risk factors are critical for increasing cardiovascular risk. Nonetheless, treatment with statins, especially intensive treatment, improves prognosis after the occurrence of an acute coronary syndrome, irrespective of the low-density lipoprotein cholesterol level. Consequently, this approach should be regarded as the best therapeutic option in this group of patients and, by extension, in all patients with established cardiovascular disease.

Keywords:

Hypercholesterolemia

Low-density lipoprotein

Heart disease

Acute coronary syndrome

INTRODUCCIÓN

A pesar del incremento en la incidencia de insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica es la más prevalente de las enfermedades cardiovasculares¹ y la que contribuye en mayor medida a la mortalidad en el mundo, y especialmente en los países occidentales¹. La dislipemia es uno de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y se asocia especialmente al desarrollo de cardiopatía isquémica^{2,3}. El objetivo primordial de tratamiento de la dislipemia es la reducción de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y las estatinas son la estrategia terapéutica fundamental^{4,5}. La utilización de estatinas y el control del cLDL en España han aumentado de manera muy importante en la última década, pero sigue habiendo un amplio margen de mejora⁶⁻⁸.

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DE LA DISLIPEMIA

Los diferentes estudios epidemiológicos muestran que los valores poblacionales de colesterol en España son similares, o incluso ligeramente

inferiores, a los del resto de los países europeos^{8,9}. Sin embargo, cuando se analiza el control de la dislipemia en pacientes con enfermedad cardiovascular, se observa que el control también es similar al de los demás países⁸, lo cual, teniendo en cuenta que nuestros valores son inferiores, refleja una menor agresividad o intensidad en el tratamiento; de hecho, estudios comparativos han puesto de manifiesto que en España se utilizan dosis menores de estatinas, especialmente en los pacientes de alto riesgo⁹.

La prevalencia de dislipemia en la población general española se encuentra en torno al 30-51%, lo que la hace uno de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes, superado solo en algunos estudios por la hipertensión arterial¹⁰⁻¹². Por otra parte, la variabilidad encontrada en la prevalencia de hipercolesterolemia puede deberse a la utilización de diferentes criterios diagnósticos, hecho que no suele ocurrir en el caso de la hipertensión arterial. Sin embargo, cuando se analiza la prevalencia de hipercolesterolemia en los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo (SCA), la prevalencia de hipertensión arterial suele ser muy superior a la de hipercolesterolemia^{3,13-20}. En este contexto, la heterogeneidad es aún mayor en la forma de diagnosticar la dislipemia, e incluso muchas de las publicaciones no mencionan los valores de cLDL^{13,14,16,18}. Además, las que sí lo hacen muestran valores de cLDL relativamente bajos^{3,15,17,19-22} (tabla 1). Por otra parte, diversas publicaciones, nacionales e internacionales,

*Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Ctra. Valencia-Alicante s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España.
Correo electrónico: acorderofort@gmail.com (A. Cordero).

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 SCA: síndrome coronario agudo

han mostrado que casi la mitad de los pacientes con SCA presentan valores de cLDL < 100 mg/dl^{13,15,19} y cerca del 25%, incluso < 70 mg/dl^{20,22}. Algo aún más interesante, todas coinciden en el hallazgo de que los pacientes con SCA y cLDL < 70 mg/dl tienen mayores tasas de complicaciones cardiovasculares y mortalidad^{15,19,20,22}.

La utilización de diferentes criterios diagnósticos en las publicaciones se observa especialmente en el contexto del SCA. Independientemente de esto, la prevalencia de hipercolesterolemia se encuentra en torno al 45-65%^{14,16,17,23}. Una de las principales explicaciones para la heterogeneidad en el diagnóstico de la dislipemia durante la hospitalización de un SCA y para el hecho de que los valores de cLDL en este contexto sean tan poco elevados es la creencia de que el cLDL desciende en las primeras 24-48 h de la hospitalización^{24,25}; de hecho, a principios de los años noventa, unas guías estadounidenses recomendaban la medición del cLDL transcurridos 1-2 meses tras el alta de un infarto²⁶. Sin embargo, estudios contemporáneos, que han medido sucesivamente los valores de las diferentes lipoproteínas desde el primer contacto hospitalario, muestran que se produce una variación muy poco relevante e inferior al 5% en las concentraciones séricas de las lipoproteínas²⁷. Por lo tanto, la determinación de los valores de colesterol total y cLDL durante la hospitalización por un SCA es válida para establecer el diagnóstico de hipercolesterolemia, y así se recogió en la última guía de prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología²⁸.

De toda esta evidencia se puede extraer dos conclusiones: a) la prevalencia de dislipemia y los valores de cLDL en los pacientes con SCA no son muy elevados, y b) un importante porcentaje de pacientes con SCA presentan valores de cLDL bajos o muy bajos y tienen mayor riesgo de complicaciones a medio plazo. Dado que la implicación del cLDL en la aparición y el crecimiento de las placas coronarias^{29,30}, así como la relación con la incidencia de cardiopatía isquémica, es indudable, parece lógico plantear la existencia de otros determinantes de

SCA más potentes o recordar la relevancia de que concurren diferentes factores de riesgo. De hecho, el estudio INTERHEART mostró que tanto la combinación de factores de riesgo cardiovascular como no contar con condiciones protectoras (fundamentalmente la dieta, ejercicio y consumo moderado de alcohol) explicaban la mayor parte de los SCA². Igualmente, ya los primeros estudios epidemiológicos señalaban que la presencia de factores protectores podría explicar la menor incidencia de mortalidad por cardiopatía isquémica de los países mediterráneos³¹. Nuestro grupo demostró que la asociación de la ausencia de uno de los principales factores protectores, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), presentaba mayor asociación con el SCA que los valores de cLDL elevados³, refrendando la hipótesis de que en poblaciones de bajo riesgo, como la española, la ausencia de factores protectores es mucho más determinante que la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos. Esta idea se refleja también en un interesante estudio comparativo que mostró mayor prevalencia de placas estables en las poblaciones mediterráneas que en las demás³² y, también, en el seguimiento de una cohorte de pacientes con SCA que identificó el valor predictivo del cHDL, pero únicamente a largo plazo (> 6 años)³³.

Ninguno de estos conceptos quiere decir que el cLDL no tenga implicación ni valor para el desarrollo de la aterosclerosis y el SCA, sino más bien que es la combinación con otras variables lo que condiciona el mayor riesgo de cardiopatía isquémica y el peor pronóstico posterior. De hecho, en el análisis de Medrano et al³⁴, la fracción atribuible a la hipercolesterolemia del riesgo de cardiopatía isquémica era del 19,4%, aunque claramente inferior a la del tabaquismo o la obesidad. Los estudios anatómicos han mostrado que las placas coronarias que conducen al SCA son muy diferentes de las que condicionan angina crónica estable, que de hecho raramente propician cuadros agudos o inestables³⁵. Esta diferencia tiene gran parte de su origen en cómo se desarrollan las placas y su composición. La aparición y el crecimiento de las placas coronarias^{29,30}, pero también su regresión^{36,37}, están estrechamente ligados a los valores de cLDL. Sin embargo, ningún estudio ha observado que los valores de cLDL en el momento del SCA tengan valor pronóstico; de hecho, dos grandes estudios prospectivos han demostrado que la caracterización de las lesiones coronarias mediante técnicas de imagen intracoronaria, como la histología virtual³⁸ o la ecografía intravascular³⁹, sí que aportan un importante valor predictivo, a diferencia de los valores de cLDL o el antecedente de dislipemia. Por lo tanto, estos datos revelan que lo

Tabla 1

Prevalencia de dislipemia, valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y estatinas al alta de diferentes registros nacionales e internacionales de síndrome coronario agudo

Registro	País/año	Tipo	Dislipemia	cLDL (mg/dl), media	Estatina al alta, %
PRIAMHO II ¹⁶	España/2000	SCA	40,3	—	45
DESCARTES ²³	España/2002	SCA	52,6	—	52,2
CRUSADE ¹³	Estados Unidos/ 2003-2004	SCASEST	47,1	46,1% < 100 mg/dl	78,5
PAMISCA ⁶⁴	España/2005	SCA	85,1	111,2 ± 36,0	83,1
FAST-MI ⁴⁹	Francia/2005	SCA	45,7	—	88,8
GWTC ⁶²	Estados Unidos/ 2005-2009	SCA	55,7	103,4 ± 40,0	—
MASCARA ¹⁴	España/2006	SCA	50,0	—	69,9
GYSKA ⁵⁶	España/2006	SCASEST	56,9	—	78,6
REICIAM ¹⁸	España/2006-2008	SCA	51,2	—	88,4
CANRACE ¹⁹	Canadá/2008	SCA	53,7	77,9% < 100mg/dl	86,9
TABARCA ¹⁷	España/2009	SCA	57,8	108,3 ± 39,4	86,4

CANRACE: Canadian Registry of Acute Coronary Events; DESCARTES: descripción del estado de los síndromes coronarios agudos en un registro temporal español; FAST-MI: french registry on acute ST-elevation myocardial infarction; GYSKA: guías y SCA; GWTC: Get with the Guidelines; PAMISCA: prevalencia de arteriopatía en miembros inferiores en el síndrome coronario agudo; PRIAMHO: proyecto de registro de infarto de miocardio hospitalario; REICIAM: registro español de la insuficiencia cardíaca en el infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; TABARCA: tabaquismo y riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo.

que marca el pronóstico tras el inicio de la cardiopatía isquémica clínicamente manifiesto son las características de la propia enfermedad, y no los valores de cLDL con los que esta se ha desarrollado. Además, esto explicaría no solo que se pueda tener un SCA con valores de cLDL bajos, sino que, además, se tenga peor pronóstico, ya que se trata de pacientes con una aterosclerosis muy agresiva y especialmente inestable^{35,40}.

La relevancia de la combinación de factores de riesgo es clave en la prevención cardiovascular y se refleja en las escalas de riesgo que proporcionan el riesgo individualizado de sufrir cardiopatía isquémica⁴¹ o fallecer por esta causa⁴² con base en la presencia de factores de riesgo. Sin embargo, ninguna escala se había desarrollado específicamente para predecir la incidencia de SCA hasta la publicación en 2011 de un score basado en datos del estudio INTERHEART⁴³. Según sus autores, esta escala tiene un valor predictivo bastante bajo, especialmente para la población europea. Sin embargo, también proporcionaron una variante basada en los valores de cLDL y cHDL, que nuestro grupo pudo analizar en más de 1.000 pacientes ingresados por dolor torácico⁴⁴. Comparando a los pacientes dados de alta con el diagnóstico de dolor torácico no isquémico frente a los de SCA, observamos que los primeros presentaban valores significativamente inferiores en la escala ($10,02 \pm 5,42$ y $13,27 \pm 5,48$; $p < 0,001$). El hallazgo más interesante es que esta escala, que integra los factores de riesgo y las dos principales lipoproteínas, tiene un importante valor pronóstico posterior y pudo comprobarse un claro patrón creciente de mortalidad por cualquier causa (el 4,8, el 10,0 y el 13,4%; $p < 0,01$), mortalidad cardiovascular (el 2,6, el 7,1 y el 11,1%; $p < 0,01$) e infarto no fatal (el 6,1, el 16,8 y el 22,5%; $p < 0,01$) cuanto mayor el tercil. Además, el análisis multivariable mostró que el tercil inferior ($< 10,0$) se asociaba independientemente a mejor pronóstico en todas las complicaciones durante el seguimiento. Por lo tanto, aunque las cifras basales de cLDL no tengan valor pronóstico de forma independiente, esto sí que se encuentra cuando se integra con el cHDL y los demás factores de riesgo.

En conclusión, la hipercolesterolemia es un factor de riesgo muy prevalente en la población española y con una importante implicación en la enfermedad cardiovascular, especialmente cuando se asocia a otros factores de riesgo.

TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

El tratamiento de la hipercolesterolemia reduciendo la concentración sérica de cLDL con estatinas es una de las estrategias fundamentales en la prevención cardiovascular^{4,5,28}. De hecho, el cLDL es la única variable que no ha mostrado tener un umbral inferior a partir del cual deje de observarse beneficio o incluso aumente el riesgo asociado a la reducción de los valores séricos; es decir, no tiene el llamado efecto de «curva en J»⁴⁵. Sin embargo, todos los registros coinciden en el bajo grado de control de los valores séricos de cLDL, especialmente en prevención secundaria^{5,8,9,46,47}, pero también primaria¹². No solo eso, un importante porcentaje de pacientes no recibe tratamiento con estatinas pese a ser de alto o muy alto riesgo cardiovascular^{8,14,19,48,49}.

En el último trimestre de 2013 surgió una gran polémica por la divergencia en las recomendaciones terapéuticas de las guías estadounidenses⁵ para el tratamiento de la dislipemia respecto a la guía europea⁴. Frente a las clásicas directrices europeas de alcanzar un objetivo concreto de cLDL en función del riesgo individualizado, las guías estadounidenses propusieron abandonar este paradigma recomendando tratamiento más o menos intensivo con estatinas según cada situación de riesgo. Independientemente del debate científico, aún candente, esta aparente discrepancia tiene menos sentido en el contexto de los pacientes con SCA o enfermedad cardiovascular establecida, ya que, para alcanzar el objetivo de cLDL < 70 mg/dl o reducir $> 50\%$ los valores basales, propuesto por la guía europea⁴, es imprescindible el tratamiento intensivo con estatinas (tabla 2), como proponen las guías estadounidenses⁵. Además, el tratamiento intensivo con

Tabla 2

Clasificación de las estatinas por su potencia, aportada por las guías estadounidenses de hipercolesterolemia de 2013⁵

Tratamiento intensivo	Potencia intermedia	Potencia baja
Reducción cLDL $\geq 50\%$	Reducción cLDL 30-50%	Reducción cLDL $< 30\%$
Atorvastatina (40) 80 mg	Atorvastatina 10 (20) mg	Simvastatina 10 mg
Rosuvastatina 20-40 mg	Rosuvastatina (5) 10 mg	Pravastatina 10-20 mg
	Simvastatina 20-40 mg	Lovastatina 20 mg
	Pravastatina 40 (80) mg	Fluvastatina 20-40 mg
	Lovastatina 40 mg	Pitavastatina 1 mg
	Fluvastatina 40-80 mg	
	Pitavastatina 2-4 mg	

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Los valores entre paréntesis cuentan con datos indirectos de estudios clínicos.

estatinas consigue reducciones eficaces del volumen de las placas coronarias (figura 1)⁵⁰, que es uno de los principales determinantes del pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica³⁹. Por otra parte, el tratamiento con estatinas también mejora el pronóstico de los pacientes con valores de cLDL bajos, incluso < 70 mg/dl^{20,22,51}, lo que refrenda la idea de que el beneficio del tratamiento con estatinas no se debe únicamente al control del cLDL por debajo de un objetivo, sino por la mera reducción de los valores séricos y, probablemente, otros efectos extralipídicos.

Una mención especial merece el papel de las estatinas de potencia intermedia y el tratamiento combinado. Si bien es cierto que muchos estudios compararon el tratamiento intensivo frente a dosis bajas de estatinas, también se han utilizado en algunos ensayos las estatinas de potencia intermedia. Concretamente, en el estudio PROVE-IT TIMI 22⁵² se comparó atorvastatina 80 mg/día frente a pravastatina 40 mg/día, y se observó que el tratamiento intensivo reducía significativamente el objetivo primario del estudio, que era el combinado de muerte de causa cardiovascular o complicaciones cardiovasculares mayores. Por el contrario, el estudio IDEAL comparó atorvastatina 80 mg/dl frente a simvastatina 20 mg/día y no encontró diferencias en el objetivo primario, que consistía en cualquier complicación coronaria, incluida la muerte⁵³; entre los objetivos secundarios sí que se observó reducción en la incidencia de infarto o revascularización, pero no en la mortalidad. Por lo tanto, las estatinas de dosis intermedias podrían tener cierta utilidad para los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, especialmente los que no toleren el tratamiento intensivo.

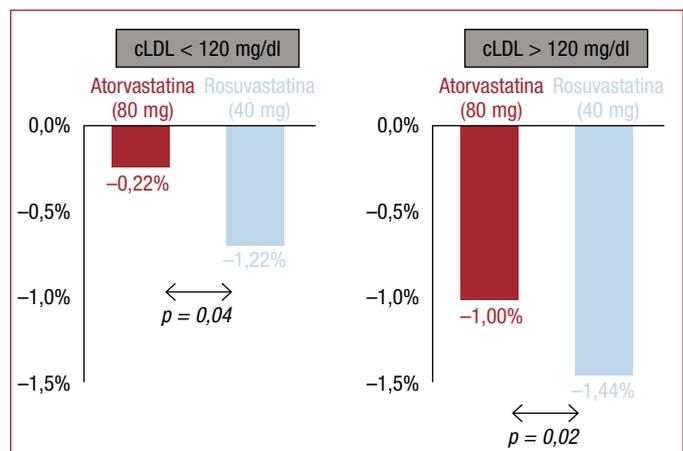


Figura 1. Reducción del volumen de placa con tratamiento intensivo con estatinas, en función de los valores basales de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Adaptado de los datos del estudio SATURN³⁹.

Tabla 3

Prevalencia de dislipemia, valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y estatinas al alta de diferentes registros nacionales e internacionales de pacientes con cardiopatía isquémica crónica

Registro	País/año	Dislipemia, %	cLDL (mg/dl), media	Estatinas, %
CARDIOTENS ⁷	España/1999	40,0	145,1	27,05
REACH ⁶¹	Mundial/2003	77,0	—	76,2
TRECE ⁵⁹	España/2006	67,1	111,3 ± 34,9	68,1
EUROASPIRE III ⁴⁸	Europa/2006-2007	46,2	33,8% > 100 mg/dl	88,8
CODIMET ⁴⁷	España/2006-2007	57,1	113,0 ± 37,8	90,0
ICP-Bypass ⁶⁰	España/2009	71,7	95,6 ± 33,5	87,2
CARDIOTENS ⁷	España/2009	59,2	117,0 ± 37,5	65,1

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CODIMET: prevalencia de niveles de colesterol adecuados y de factores de riesgo cardiovascular en grupos poblacionales de pacientes coronarios y diabéticos; TRECE: tratamiento de la enfermedad coronaria en España.

El tratamiento combinado en la dislipemia sigue siendo un aspecto controvertido. La guía europea otorga un grado de recomendación IIb con nivel de evidencia C a la combinación de estatinas con ezetimiba⁴, pero las guías estadounidenses no recomiendan su utilización⁵⁴. Ciertamente existe un matiz en la diferente recomendación de cada guía, aunque ambas proponen no utilizarla sin verter una recomendación explícita. Ambas guías mencionan que algunos pacientes precisan terapia combinada para alcanzar cifras de cLDL bajas y que la estrategia más eficaz en este objetivo es la adición de ezetimiba a la dosis más alta tolerada de estatina. Los resultados del estudio IMPROVE-IT⁵⁵ aportan algunos argumentos en este aspecto, aunque solo parcialmente. Este ensayo clínico aleatorizado se enmarca en el contexto del SCA y las ramas de tratamiento son simvastatina 40 mg/día frente a simvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg/día; por lo tanto, comparará la eficacia de una estatina de potencia intermedia, con o sin ezetimiba, con el argumento de que la combinación supone un tratamiento hipolipemiente intensivo. Actualmente no disponemos de evidencia científica que demuestre que este tratamiento combinado sea equiparable al tratamiento intensivo con estatinas y, por lo tanto, el estudio IMPROVE-IT no permitirá incluir al tratamiento combinado en la primera opción de tratamiento, como recomiendan las guías estadouni-

denses, pero sí aporta evidencia definitiva del papel del tratamiento combinado en prevención secundaria.

En España contamos con bastantes registros que han mostrado el bajo porcentaje de pacientes con enfermedad cardiovascular que alcanzan el objetivo de cLDL < 70 mg/dl, que suele ser < 20%^{6,8,9,12,46,47}. Sin embargo, apenas contamos con datos sobre utilización de tratamiento intensivo con estatinas, es decir, lo recomendado por las guías estadounidenses⁵. El registro MASCARA de 2008 mostró que tan solo el 70% de los pacientes dados de alta con el diagnóstico de SCA recibían estatinas¹⁴, y registros posteriores han mostrado una tendencia creciente que llega al 80%^{56,57} y el 90%^{22,58}. Por otra parte, el tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida en España sigue siendo bajo, en torno al 70%^{6,7,47,59,60}, dato muy similar al observado en grandes registros internacionales (tabla 3)^{48,61}. El análisis de la amplísima base de datos del proyecto GWTG (*Get With The Guidelines*), llevado a cabo en Estados Unidos en más de 65.000 pacientes con SCA, mostró que únicamente el 38,3% recibió tratamiento intensivo con estatinas⁶². De modo similar, uno de los últimos registros franceses de SCA muestra que, aunque el 88% de los pacientes recibió estatinas al alta, solo cerca del 25% recibió tratamiento intensivo⁴⁹.

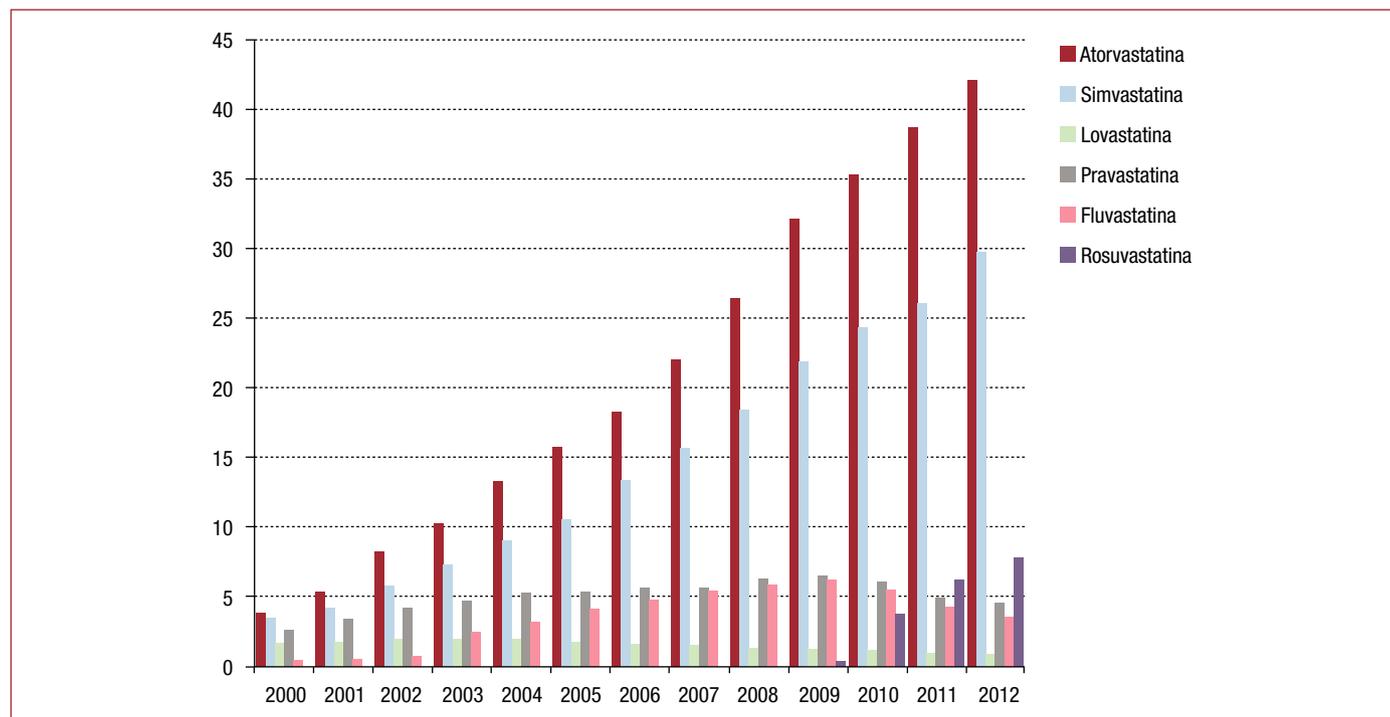


Figura 2. Evolución en la utilización de las diferentes estatinas en España entre 2000 y 2012⁷, en dosis por habitante y día.

En la comparación de dos grandes registros nacionales de pacientes con enfermedad cardiovascular, realizados en 1999 y 2009, se pudo comprobar que las estatinas fueron el grupo terapéutico con mayor incremento en ese periodo, pasando del 27 al 65,1%. Estos datos coinciden con los comunicados por el Ministerio de Sanidad, que muestran un incremento exponencial en la utilización de hipolipemiantes entre 2000 y 2012, pasando de 18,9 dosis por habitante y día (DHD) a 102,663. Las estatinas suponen el 89,3% de los hipolipemiantes utilizados y su incremento en ese periodo es el más marcado entre todos los hipolipemiantes. Aunque en este documento no se mencionan las dosis ni la potencia hipolipemiente de cada grupo terapéutico, se muestra que atorvastatina y simvastatina son las dos moléculas cuya utilización ha aumentado más marcadamente, sin que esto se observase en las demás estatinas, que han quedado relegadas a porcentajes muy bajos de utilización (figura 2).

Por tanto, a pesar de la extensa evidencia que muestra el beneficio del tratamiento con estatinas, y especialmente el tratamiento intensivo para pacientes con enfermedad cardiovascular, el porcentaje de pacientes correctamente tratados sigue siendo bajo.

CONCLUSIONES

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo muy prevalente en los pacientes con enfermedad cardiovascular y confiere un especial riesgo de cardiopatía isquémica. Los pacientes con SCA suelen presentar valores intermedios de cLDL, lo que indica que es la interacción con otros factores de riesgo lo que conduce al mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, el tratamiento con estatinas mejora el pronóstico de los pacientes tras un SCA independientemente de los valores de cLDL, lo cual hace que esta estrategia terapéutica deba implementarse para todos los pacientes con SCA y, por extensión, todos los pacientes con enfermedad cardiovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28-e292.
- 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.
- Cordero A, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Gonzalez V, Agudo P, Miralles B, Masia MD, et al. Los niveles bajos de colesterol HDL se asocian de forma independiente a enfermedad coronaria aguda en pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:319-25.
- 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.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazon P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de la cardiopatía isquémica: Registro TRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:807-11.
- Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, Facila L, Cosin J, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Patients with cardiac disease: Changes observed through last decade in outpatient clinics. *World J Cardiol*. 2013;5:288-94.
- Reiner Z, De Bacquer D, Kotseva K, Prugger C, De Backer G, Wood D; Group EIS. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis*. 2013;231:300-7.
- Gitt AK, Drexel H, Feely J, Ferrieres J, Gonzalez-Juanatey JR, Thomsen KK, et al; Investigators D. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:221-30.
- 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.
- Grau M, Elosua R, Cabrera De LA, 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.
- Gualler-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.
- Foody JM, Roe MT, Chen AY, Smith SC, Brindis RG, Peterson ED, et al. Lipid management in patients with unstable angina pectoris and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from CRUSADE). *Am J Cardiol*. 2005;95:483-5.
- Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
- Cho KH, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ, et al. Low-density lipoprotein cholesterol level in patients with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention (the cholesterol paradox). *Am J Cardiol*. 2010;106:1061-8.
- Aros F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:972-80.
- Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, Galve E, Lekuona I, De La GF, et al. Características clínicas y evolución hospitalaria de los pacientes con síndrome coronario agudo en función del tabaquismo. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:422-28.
- Lopez de Sa E, Martinez A, Anguita M, Dobarro D, Jimenez-Navarro M, Group RR. Uso de antagonistas de los receptores de aldosterona tras el infarto de miocardio. Datos del registro REICIAM. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:981-7.
- Elbarouni B, Banihashemi SB, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Wong GC, et al. Temporal patterns of lipid testing and statin therapy in acute coronary syndrome patients (from the Canadian GRACE Experience). *Am J Cardiol*. 2012;109:1418-24.
- Oduncu V, Erkol A, Kurt M, Tanboga IH, Karabay CY, Sengul C, et al. The prognostic value of very low admission LDL-cholesterol levels in ST-segment elevation myocardial infarction compared in statin-pretreated and statin-naive patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2013;167:458-63.
- Morillas P, Cordero A, Bertomeu V, Gonzalez-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, et al. Prognostic value of low ankle-brachial index in patients with hypertension and acute coronary syndromes. *J Hypertens*. 2009;27:341-47.
- Cordero A, Lopez-Palop R, Bertomeu-Gonzalez V, Carrillo P, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martinez V. Perfil clínico y pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dl. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:588-89.
- Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:244-52.
- Fyfe T, Baxter RH, Cochran KM, Booth EM. Plasma-lipid changes after myocardial infarction. *Lancet*. 1971;2:997-1001.
- Sniderman AD, Teng B. Predictable changes in low density lipoprotein composition after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1977;27:361-8.
- Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:933-40.
- Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1440-5.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
- Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2736-42.
- Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1-11.
- Law M, Wald N. Attribution of time lag theory to explain French paradox. *BMJ*. 1999;319:1073.
- Degano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernandez-Berges DJ, Grau M, Marrugat J. Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:56-62.
- Fácila L, Núñez J, Sanchis J, Cordero A, Fabregat-Andres O, Morell S. Lipoproteínas de alta densidad tras un síndrome coronario agudo, evaluando el riesgo residual. *Rev Esp Cardiol*. 2012;1:66.
- Medrano MJ, Pastor-Barrisuro R, Boix R, Del Barrio JL, Damian J, Alvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1250-56.
- Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1041-51.
- Puri R, Nissen SE, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, et al. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:1818-25.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;295:1556-65.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De BB, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.

39. Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:3182-90.
40. Moreno PR, Narula J. Thinking outside the lumen: fractional flow reserve versus intravascular imaging for major adverse cardiac event prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1141-4.
41. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
42. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.
43. Mcgorrigan C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, Avezum A, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J*. 2011;32:581-9.
44. Cordero A, Lopez-Palop R, Carrillo P, Miralles B, Masia MD, et al. Valor pronóstico de la escala INTERHEART-colesterol para pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:578-80.
45. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
46. Gonzalez-Juanatey JR, Millan J, Alegria E, Guijarro 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.
47. Perez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, Gonzalez Timon B, Torres Do Rego A, Alvarez-Sala, et al. Cifras de colesterol adecuadas en pacientes coronarios y diabéticos. Análisis según especialidades médicas y comunidades autónomas. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:748-9.
48. Kotseva K, Wood D, De BG, De BD, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
49. Ferrieres J, Bataille V, Leclercq F, Geslin P, Ruidavets JB, Grollier G, et al. Patterns of statin prescription in acute myocardial infarction: the French registry of Acute ST-elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Atherosclerosis*. 2009;204:491-6.
50. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87.
51. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, et al. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1664-71.
52. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
53. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering Study G. 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.
54. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
55. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;156:826-32.
56. Ruiz-Nodar JM, Cequier A, Lozano T, Fernandez VF, Moller I, Aban S, et al. Impacto del tipo de hospital en el tratamiento y evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:390-9.
57. Quiles J, Morillas P, Bertomeu V, Mazon P, Cordero A, Soria F, et al. Combination of ankle brachial index and diabetes mellitus to predict cardiovascular events and mortality after an acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2011;151:84-8.
58. Vivas D, Garcia-Rubira JC, Bernardo E, Angiolillo DJ, Martin P, Calle A, et al. Efecto del tratamiento optimizado con insulina en la reactividad plaquetaria tras el alta de pacientes hiperglucémicos con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:22-7.
59. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Quiles J, Aznar J, Bueno H. Differences in medical treatment of chronic coronary heart disease patients according to medical specialities. *Cardiovasc Ther*. 2009;27:173-80.
60. González-Juanatey JR, Cordero A, Vitale GC, González-Timon B, Mazón 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.
61. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9.
62. Javed U, Deedwania PC, Bhatt DL, Cannon CP, Dai D, Hernandez AF, et al. Use of intensive lipid-lowering therapy in patients hospitalized with acute coronary syndrome: an analysis of 65,396 hospitalizations from 344 hospitals participating in Get With The Guidelines (GWTG). *Am Heart J*. 2010;160:1130-6.
63. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
64. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazon P, Guindo J, et al. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25:600-7.