



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

REINCIDENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREMATURA EN UN ÁREA DE SALUD. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GRADO DE CONTROL LIPÍDICO COMO FACTOR DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR.

**RECURRENCE OF PREMATURE CARDIOVASCULAR DISEASE IN A HEALTH AREA. CLINICAL
CHARACTERISTICS AND DEGREE OF LIPID CONTROL AS A CARDIOVASCULAR PREVENTION
FACTOR.**

Autora: Carolina M^a Espinosa Gaspar

Tutora: Dra. Estíbaliz Jarauta Simón. Servicio de Medicina Interna, Hospital universitario
Miguel Servet.

Facultad de Medicina

Curso 2019-20

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1 Importancia epidemiológica de la enfermedad cardiovascular.	3
2.2 Factores de riesgo cardiovascular.....	3
2.3 Estimación del riesgo cardiovascular.....	7
2.4 Enfermedad aterosclerótica secundaria a la formación de placa ateroma.	8
2.5 Tratamiento hipolipemiante en la prevención de enfermedad cardiovascular.	9
3. HIPÓTESIS.....	12
4. OBJETIVOS	12
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
5.1 Metodología del estudio.	13
5.2 Características de la población incluida inicialmente en el estudio.	15
5.3. Análisis estadístico.	17
6. RESULTADOS	18
6.1 Incidencia de ECV o muerte durante el seguimiento: características clínicas y factores asociados.	19
6.2 Características generales de la muestra incluida en el seguimiento e incidencia de ECV o muerte durante el seguimiento.....;Error! Marcador no definido.	
6.3 Cambios en el perfil lipídico en sujetos con / sin recidiva de ECV ateroesclerótica .	23
7. DISCUSIÓN.....	26
8. CONCLUSIONES.....	28
9. BIBLIOGRAFÍA.....	29

1. RESUMEN

Introducción y objetivos: La incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en sujetos jóvenes se asoció con la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos, demostrando un deficiente control de estos. Los principales objetivos de este estudio fueron determinar la reincidencia de ECV o muerte en sujetos con antecedentes de ECV prematura del Sector 2 del Servicio Aragonés de Salud y comprobar el grado de control del perfil lipídico como uno de los principales tratamientos de prevención cardiovascular.

Material y métodos: Estudio de incidencia de re hospitalización o muerte por causa cardiovascular en pacientes con ECV prematura diagnosticados durante 2018 en el Sector II de Zaragoza. Evolución del perfil lipídico, tipo de tratamiento hipolipemiante y su posible asociación con la reincidencia de ECV.

Resultados: Se siguió la evolución de 355 de los 367 sujetos recogidos en el registro inicial durante una media de 22 meses. La incidencia acumulada de ECV o muerte fue de 12,4%. La proporción de mortalidad fue mayor entre aquellos sujetos con antecedentes de ECV prematura no aterosclerótica y aconteció en la mayoría de los casos en los primeros 100 días tras el evento. Los sujetos con recidiva o muerte por ECV eran mayores, con mayor frecuencia diabéticos y con antecedente de ECV previo al caso índice. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia en el perfil lipídico ni en la intensidad del tratamiento hipolipemiante. La mayoría de los sujetos estudiados tenían un colesterol LDL durante el seguimiento > 55 mg/dL, a pesar de un aumento significativo en el tratamiento con estatinas de alta intensidad (14,4% al 62,4%).

Conclusiones: A pesar del corto periodo de seguimiento, la tasa de reincidencia de ECV o muerte entre sujetos con ECV prematura de nuestra área de salud fue muy alta. La reincidencia de ECV prematura se asoció a la edad, diabetes y antecedentes del ECV, sin que el perfil lipídico parezca ejercer un efecto significativo.

Palabras clave: Enfermedad Cardiovascular precoz, Cardiopatía isquémica, Accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, Colesterol LDL

1. SUMMARY

Introduction and objectives: The incidence of cardiovascular disease (CVD) in young subjects is associated with the prevalence of classic cardiovascular risk factors, demonstrating low control of them. The main objectives of this study were to determine recidivism in subjects with a history of premature CVD in Sector 2 of the Aragonese Health Service and to determine the degree of control of the lipid profile as one of the main cardiovascular prevention treatments.

Material and methods: Study of incidence of second or death in patients with premature CVD diagnosed during 2018 in Sector II of Zaragoza with special interest in the evolution of the lipid profile.

Results: The recurrence of CVD or death was 12.4%. The mortality rate was higher among those subjects with a previous history of premature non-atherosclerotic CVD and event in most cases in the first 100 days after the event. Subjects with recurrence or death from CVD were older, more frequently diabetic, and with a history of CVD prior to the index case. However, a difference is observed in the lipid profile and in the intensity of lipid lowering treatment.

Conclusions: The recidivism of CVPP was very high, without the lipid profile appearing to have a significant effect. Recurrence of premature CVD was associated with non-atherosclerotic disease, age, diabetes, and a previous history of CVD.

Key words: Early cardiovascular disease, Ischemic heart disease, Stroke, peripheral arterial disease, LDL Cholesterol.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Importancia epidemiológica de la enfermedad cardiovascular.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de morbilidad, mortalidad y discapacidad a nivel mundial (1); cada año, 35 millones de personas en el mundo sufren algún tipo de ECV, siendo la más frecuente la cardiopatía isquémica, seguida de la enfermedad cerebrovascular y por último la enfermedad arterial periférica. Hasta una cuarta parte de los pacientes presentan antecedentes de enfermedad vascular ateroesclerótica conocida, lo que pone en evidencia la necesidad de desarrollar mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento precoz de esta enfermedad (2).

La enfermedad coronaria es responsable de más de 4 millones de muertes anuales en Europa (2); en España, supone la principal causa de mortalidad global. Las defunciones debidas a cardiopatía isquémica constituyen un 12% de los fallecimientos en varones (primera causa de mortalidad) y un 10% en el caso de las mujeres (segunda causa de mortalidad) y aproximadamente un 37% y un 23% respectivamente si solo contamos los fallecimientos de etiología cardiovascular. A pesar de esto, la mortalidad en España a causa de ECV es una de las más bajas del mundo (3). Este descenso observado en la actualidad se atribuye principalmente al descenso en la mortalidad asociada a los procesos cerebrovasculares. Sin embargo, se contrarresta con un aumento de las muertes por enfermedad coronaria, acaecido por el aumento de la esperanza de vida (4).

2.2 Factores de riesgo cardiovasculares.

La aterosclerosis de las arterias de gran y mediano calibre es la principal causa de ECV. A su vez el desarrollo de aterosclerosis se debe a múltiples factores, destacando, dada su relevancia clínica, los que conocemos como Factores de Riesgo Cardiovasculares (FRCV). Entendemos factor de riesgo como aquella característica clínica o epidemiológica que aumenta la probabilidad de padecer una enfermedad o de morir por causa de esta misma. Generalmente podemos dividirlos en modificables o no modificables, siendo los primeros

aquellos sobre los que tenemos la capacidad de actuar modificando el comportamiento en hábitos de dieta y actividad física o bien por tratamiento farmacológico (5).

La asociación de los FRCV con la incidencia de ECV ha sido ampliamente demostrada por estudios epidemiológicos de seguimiento de amplias cohortes como Framingham en Estados Unidos y el proyecto SCORE en Europa. Los principales marcadores de riesgo no modificables son la edad y el sexo, siendo mayor la incidencia en varones y con edades más avanzadas (6). El riesgo de ECV es muy bajo antes de los 40 años, momento en el que empieza a aumentar progresivamente hasta los 65 años de edad, cuando el ascenso es mucho más importante (7). El riesgo cardiovascular estimado es un 1% a los 5 años en población de 18 a 44 años, ascendiendo a un 7% en personas de 45 a 64 años, y alcanzando un 20% en las personas mayores de 65 años, (6).

Los factores de riesgo modificables mas conocidos son hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y tabaquismo (8). La mortalidad, la alta prevalencia de los FRCV en población española y su alto impacto socioeconómico determinan la importancia de este grupo de patologías ya que la ECV conlleva un 15% del gasto sanitario total (4). En el estudio “INTERHEART”, publicado en 2004 se amplió el estudio de la asociación de diferentes factores de riesgo con el desarrollo de infarto de miocardio y sus diferencias en función del país de procedencia o la raza.

Los datos aportados recientemente en la literatura permiten establecer la siguiente prevalencia y tendencia de los FRCV en España:

- Tabaquismo: La prevalencia del consumo de tabaco es del 36% de la población masculina y el 31% de la población femenina. Estos datos reflejan el aumento del hábito tabaco en el sexo femenino, casi equiparando al masculino. Cabe mencionar que, en la actualidad, ha habido un ligero descenso del consumo de tabaco entre los jóvenes (aunque en contrapartida, ha aumentado el consumo de otras drogas, como el cannabis) (5, 9).

- HTA: Entre un 35- 42% de la población adulta en España es hipertensa, siendo mayor la prevalencia en varones (49,9%) que en mujeres (37,1%) (9,10). Aunque se ha observado una mejoría importante en el grado de control de la presión arterial en estos pacientes con un 88,3% de los hipertensos conocidos en tratamiento farmacológico, solo el 30% alcanzan los objetivos de presión arterial. La incidencia de HTA aumenta con la edad, manteniendo una mayor la prevalencia en varones hasta los 75 años, a partir de cuya edad se iguala la prevalencia en mujeres. Cabe resaltar la alta prevalencia en varones de menor edad, alcanzando el 15% en menores de 30 años y el 27% entre los 30 y los 45 años. Según el estudio di@bet.es (estudio de base poblacional, representativo de toda la población española), publicado en la Revista Española de Cardiología, la prevalencia de la hipertensión en España no ha mejorado, y sigue habiendo un alto porcentaje de pacientes hipertensos infra diagnosticados (11). El control adecuado de las cifras de tensión arterial determina una reducción del 20% de la mortalidad por causa coronaria y un 24% de la mortalidad por causa cardiovascular (5).

- Diabetes Mellitus: Aproximadamente el 6,5% de la población adulta sufre diabetes mellitus (DM). Diversos estudios demuestran que el control riguroso de las cifras de glucemia del resto de factores de riesgo que con frecuencia se asocian en estos pacientes disminuye hasta un 50% la aparición de complicaciones vasculares y mortalidad (5). En España, los resultados obtenidos por el estudio di@bet.es establecen una prevalencia global de Diabetes Mellitus tipo 2 de un 14%, lo que supone más de 5 millones de personas, una cifra algo superior a la obtenida en estudios previos. A estas cifras, sumamos un 12,6% de la población que presenta intolerancia a la glucosa, o cifras de glucosa basal alteradas, lo que se considera prediabetes (11).
- Obesidad: En gran medida, el incremento de personas con diabetes está directamente relacionado con el aumento de las tasas de obesidad; 1 de cada 6 españoles es obeso, y 1 de cada 2 presentan sobrepeso. Esto es alarmante sobre todo si nos centramos en la población infantil, en la que el 26% de niños y el 24% de niñas tienen sobrepeso (9,11). El número de sujetos obesos ha aumentado en los últimos años, afectando al 14,5 % de la población adulta, siendo mas frecuente en las mujeres (5).

- Hipercolesterolemia: El estudio ERICE demuestra una prevalencia de cifras de colesterol superiores a 200 mg/dl en un 47% de la población española; el 73% de los pacientes dislipémicos conocidos por el sistema sanitario están siendo tratados con fármacos hipolipemiantes, un 69% con dieta y un 7% no recibe ningún tipo de tratamiento. A pesar de esta intervención, tan solo uno de cada tres pacientes dislipémicos tratados están bien controlados (5).

La incidencia de los FRCV se observa a partir de los 30 años de edad pero no es hasta la quinta década de vida cuando esta se hace significativa. La identificación y tratamiento precoz de los mismos nos permitirá una prevención de ECV más eficaz, ya que las enfermedades cardiovasculares constituyen la manifestación clínica de cuadros evolucionados que empiezan a desarrollarse en estas etapas tempranas de la vida (12). En el estudio DORICA se calculó el riesgo atribuible poblacional, a partir del riesgo relativo estimado en el Estudio Framingham [figura 1], para cada uno de los FRCV contemplados en el mismo, centrado en la población joven (25-64 años), siendo la dislipemia, el más prevalente (13).

Factor de riesgo	Varones		Mujeres	
	Prevalencia (IC del 95%)	Fracción atribuible	Prevalencia (IC del 95%)	Fracción atribuible
Hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dl	57,3% (56,96-57,64)	34%	53% (52,68-53,32)	30%
≥ 240 mg/dl	20,7% (52,68-53,32)	16%	18,21% (17,99-18,43)	13%
Hipertensión arterial > 140/90 mmHg	36,4% (35,55-37,24)	27%	24,8% (24,36-25,24)	23%
Diabetes	5,3% (4,92-5,68)	6%	2,4% (2,03-2,77)	3%
Tabaco	48,1% (47,57-48,63)	13,1%	30,2% (29,64-30,76)	4%
Obesidad	13,2% (13,09-13,31)	4%	17,5% (17,28-17,72)	5%

Figura 1: prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población española entre 25 y 64 años y fracción atribuible a partir del riesgo relativo estimado en el estudio Framingham.

2.3 Estimación del riesgo cardiovascular.

La prevención de enfermedades cardiovasculares se basa en la detección de aquellos sujetos con mayor probabilidad de sufrir un episodio clínico de forma individual, y depende de la conjunción de los FRCV en dicho sujeto. El riesgo total viene determinado por la combinación de los múltiples factores de riesgo que pueden desencadenar el cuadro, de forma que cuanto mayor riesgo individual, más intensa debe ser nuestra actuación sobre el paciente concreto (14). La identificación de aquellos pacientes con riesgo cardiovascular elevado precozmente ayuda a intensificar las medidas de prevención de ECV mediante el adecuado control de estos factores de riesgo, de forma que la adopción de las adecuadas medidas higiénico-dietéticas, un correcto descenso de la presión arterial, glucemia, colesterol y evitar el hábito tabáquico disminuyen de forma significativa la incidencia de estas patologías (2).

A partir de las cohortes de Framingham en Estados Unidos, con mas de 5000 sujetos incluidos en el estudio inicial y que se han desarrollado a lo largo de varias generaciones con más de 70 años de seguimiento y de otras 12 cohortes europeas con más de 30 años de seguimiento en las que han participado más de 250.000 sujetos en Europa, se han desarrollado algunas de las escalas más importantes que permiten la estratificación del riesgo cardiovascular en periodos de 10 años (15). Aunque permiten una aproximación inicial, estas guías no están exentas de limitaciones ya que se han obtenido en poblaciones con unas características concretas como son población norteamericana de raza blanca en la mayoría de los casos, o con datos recogidos hace más de tres décadas por lo que la estimación del riesgo cardiovascular no puede extrapolarse de forma general a todas las poblaciones, tampoco a la española, ni al momento presente en todas las circunstancias (16).

Es por esto, que las ecuaciones de Framingham sobreestiman el riesgo de enfermedad coronaria en aquellos países en los que la incidencia es menor, debiendo adaptarla para llevar a cabo una correcta prevención de la misma. En España, empleamos en la actualidad diversas calculadoras de riesgo cardiovascular, derivadas de las ecuaciones de Framingham, tales como REGICOR o DORICA, o las tablas SCORE para países con bajo riesgo cardiovascular, derivadas del estudio europeo (17).

Otra de las limitaciones descritas más recientemente es la estimación del riesgo cardiovascular en sujetos jóvenes, ya que los sujetos introducidos lo fueron a partir de los 40 años. Todo ello junto con la falta de estudios epidemiológicos en este grupo de edad hacen difícil conocer la incidencia real y características clínicas de los sujetos que sufren algún tipo de ECV de forma prematura (15).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que se incluyó población general y no otras poblaciones con factores de riesgo extremos como la hipercolesterolemia familiar, de forma que la estimación de riesgo en estos sujetos no podrá establecerse mediante estas tablas. Por último, la estimación del riesgo en cortos períodos que en general se hacen con este tipo de escalas hace que no se valore el inicio de un tratamiento para prevención a largo plazo, especialmente en sujetos con elevado riesgo relativo a largo plazo. Esto es especialmente evidente en pacientes jóvenes con altos niveles de factores de riesgo, ya que un riesgo absoluto bajo determinado por la edad puede esconder un alto riesgo relativo individual y a largo plazo, requiriendo intervenciones más intensas (5).

2.4 Enfermedad aterosclerótica secundaria a la formación de placa ateroma.

La enfermedad aterosclerótica es la principal causa de ECV. Su desarrollo se debe al engrosamiento de la pared arterial, por cambios morfológicos y funcionales del endotelio arterial en el que posteriormente participan otros componentes de la pared arterial [figura 2] (8).

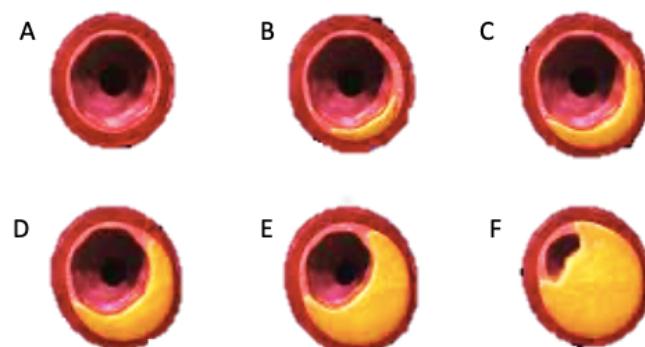


Figura 2: de A a F, formación y progresión de la placa de ateroma

Se han descrito diferentes mecanismos por los que los diferentes FRCV definidos previamente influyen en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Existen nuevas evidencias científicas que confirman el papel del colesterol en el desarrollo de aterogénesis. La acumulación de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (cLDL), así como otras lipoproteínas en cuya estructura se encuentra la apolipoproteína B, retenidas en la pared arterial inducen un proceso que determina la depósito de lípidos en la misma, iniciando la formación de una placa de ateroma, a la que posteriormente se añaden otras partículas lipoproteicas, proteinas y células adicionales que desencadenan una respuesta inflamatoria que contribuye al crecimiento y la progresión de dicha placa. Los cambios en la composición de esta y el aumento de la carga lipídica finalmente determinan una propensión a la ruptura de la placa y la posterior formación de trombo, que será el responsable de la oclusión de la luz arterial y del cuadro cardiovascular derivado, que difiere en función de la localización de esta. Este mecanismo justifica la intervención en el estilo de vida y el intento de control de los FRCV, especialmente mantener bajos los niveles de lipoproteínas, tratando de retrasar la progresión de la placa (14).

2.5 Tratamiento hipolipemiante con estatinas en la prevención de enfermedad cardiovascular.

Existen varias posibilidades en las intervenciones a realizar sobre cualquiera de los FRCV, expuestos en los apartados anteriores. Las mejoras de las medidas higiénico-dietéticas son esenciales para una adecuada prevención cardiovascular y previas al inicio de cualquier tratamiento farmacológico. Dentro de estas medidas destaca el papel de la nutrición en la prevención de ECV, tanto por su efecto directo como por su acción sobre los factores de riesgo tradicionales, como los lípidos, la presión arterial o los niveles de azúcar en sangre (15). Las recomendaciones generales incluyen evitar la exposición al tabaco en cualquiera de sus formas, llevar a cabo una dieta saludable y variada, realizar actividad física (mínimo 3-7 horas semanales o media hora al día de ejercicio moderadamente intenso), mantener un IMC 20-25 Kg/m² y una TA inferior a 140/90 mmHg (14).

Una vez que estas medidas hayan resultado ser insuficientes para el control de las cifras de los FRCV, es cuando pasamos al escalón terapéutico farmacológico (18). Una de las principales medidas en la prevención de ECV se basa en el descenso de la concentración de colesterol en sangre, especialmente el dependiente de cLDL. La indicación principal para iniciar tratamiento farmacológico hipolipemiante se establece en base a las cifras de colesterol y al riesgo cardiovascular del sujeto.

En la última guía europea de prevención cardiovascular se recomienda alcanzar valores más bajos de cLDL para prevenir ECV, siendo los límites <55 mg/dL o un descenso de al menos un 50% en su concentración para aquellos sujetos con muy alto riesgo en los que se incluye aquellos en prevención secundaria [Figura 3], para lo que se recomienda utilizar estatinas de alta potencia (19).

Categoría de riesgo	Guía de 2016		Guía de 2019	
	cLDL	Recomendación cLDL	Recomendación	
Muy elevado	< 70 mg/dl o una reducción ≥ 50% cuando el cLDL basal sea 70-135 mg/dl	I B	Reducción ≥ 50% y < 55 mg/dl*	Prevención secundaria: I A Prevención primaria sin HF: I C
Elevado	< 100 mg/dl o una reducción ≥ 50% cuando el cLDL basal sea 100-200 mg/dl	I B	Reducción ≥ 50% y < 70 mg/dl	I A
Moderado	< 115 mg/dl	IIa C	< 100 mg/dl	IIa A
Bajo	< 115 mg/dl	IIa C	< 116 mg/dl	IIb A

Figura 3: comparación de los objetivos terapéuticos del cLDL elaborada con datos de la guía de 2016 y de la nueva edición de 2019

Se ha demostrado que las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa), disminuyen la cantidad de colesterol intracelular, gracias a la inhibición selectiva de la enzima HMG-CoA-Reductasa, enzima implicada en la producción de colesterol, lo que determina la limitación de la biosíntesis de este y disminuye las concentraciones intrahepáticas. Esta disminución de la reserva intrahepática determina un aumento del número de receptores de membrana de partículas LDL en las células, que

captarán el LDL circulante, limpiando la sangre y disminuyendo las concentraciones del mismo; por otro lado, actúa disminuyendo la producción hepática de ApoB100, contenida en las lipoproteínas, dando lugar nuevamente a la disminución de LDL y también de los triglicéridos. De esta forma, actúan simultáneamente mediante ambos mecanismos (20).

Estudios observacionales y múltiples ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con ECV han demostrado que el tratamiento hipolipemiante con estatinas asocia una disminución del 20-22% de los eventos adversos cardiovasculares por cada 40 mg/dl de descenso de cLDL observado (21). Este efecto es más evidente según el riesgo de sujeto siendo más notables en pacientes con alto riesgo de ECV o que ya la padecieran, pero han demostrado ser eficaces incluso en sujetos con niveles de cLDL normal o incluso bajo, pero con un riesgo aumentado de sufrir ECV. En este sentido, los objetivos de cLDL óptimos se han ido modificando, siendo cada vez más ambiciosos, dado que el descenso en las cifras de cLDL ha demostrado disminuir de forma lineal el riesgo cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria [Figura 3].

Las estatinas son los hipolipemiantes más empleados en España para reducir el colesterol LDL, pudiendo combinarse con fibratos, para obtener una reducción simultánea de los triglicéridos y un aumento del HDL (22).

Además de su acción hipolipemiante, el tratamiento con estatinas ha demostrado otras funciones vasculoprotectoras independientes de los lípidos, tales como inhibir la inflamación vascular y la trombosis o disminuir el estrés oxidativo, pudiendo ser útiles en pacientes con perfil lipídico dentro de la normalidad, pero alto riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares. Aproximadamente un 35% de pacientes que sufren enfermedades cardíacas no presentan altos niveles de colesterol, pero sí tienen ateroesclerosis. En cualquier caso, las estatinas se han convertido en el tratamiento más extendido en la prevención de ECV de cualquier tipo, tanto primaria como secundaria (23).

3. HIPÓTESIS

La enfermedad cardiovascular en sujetos jóvenes se asocia en su mayoría con la incidencia de FRCV clásicos. El control en dichos factores de riesgo, en especial la concentración de cLDL modifican la reincidencia de ECV en estos sujetos. Existe una prescripción deficiente de estatinas de alta intensidad en sujetos con antecedentes personales de ECV y por lo tanto los valores de cLDL en este grupo de sujetos permanecen más elevados que lo recomendado en las guías de prevención cardiovascular.

4. OBJETIVOS

- Estudiar la incidencia de nuevos episodios ECV en sujetos con antecedentes personales de ECV prematura.
- Evaluar el tipo de tratamiento y las variaciones de las cifras de cLDL en estos sujetos.
- Estudiar la relación de la incidencia de nuevos ECV con la variación de las cifras de cLDL.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Metodología del estudio.

Estudio prospectivo de 352 pacientes con diagnóstico de ECV prematura (mujeres menores de 66 años y varones menores de 56 años), ocurrida entre el 1 de octubre de 2017 y el 30 de septiembre de 2018 [Tabla 1], pertenecientes al Sector Sanitario II de Zaragoza, cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario Miguel Servet, en seguimiento desde el día del evento cardiovascular índice hasta el 14 de marzo de 2020. Los datos iniciales de estos pacientes se obtuvieron en la elaboración de un TFG llevado a cabo durante el curso 2019 dirigido por la Dra. Jarauta. La información con la que hemos trabajado ha sido obtenida a partir de la Historia Clínica Electrónica, accediendo a los informes de alta de los eventos estudiados, el tratamiento prescrito y los valores del perfil lipídico según la analítica más próxima a cada evento o al momento de recogida de datos.

Calculamos el tiempo transcurrido entre el primer evento y el segundo, estudiamos las variaciones en el tipo de tratamiento (tanto en el tipo de estatina como en la potencia de la intervención) y las variaciones del perfil lipídico. Este estudio se realiza como Trabajo de Fin de Grado, a propuesta del Servicio de Medicina Interna del hospital mencionado, con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) a partir de datos de la HCE sin requerir la firma de consentimiento informado individual por parte de cada paciente estudiado.

Tabla 1- Diagnósticos de los sujetos con enfermedad cardiovascular prematura aguda atendidos en el hospital Universitario Miguel Servet entre 1 octubre 2017 y 30 septiembre de 2018 n =367

Tipo de evento	n (%)
Síndrome coronario con elevación ST (SCACEST)	145 (55.8)
Síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST)	48 (13,1)
Disección coronaria	3 (0.8)
Vasoespasmo coronario	1 (0.3)
Hemorragia subaracnoidea- Complicación de aneurisma cerebral	50 (13,6)
Ictus aterotrombótico	48 (13.1)
Ictus cardioembólico	12 (3.3)
Ictus lacunar	7 (1.9)
Accidente isquémico transitorio	7(1,9)
Fístula arteriovenosa cerebral	4 (1,1)
Vasoespasmo cerebral	2 (0.5)
Enfermedad arterial periférica	18 (4,9)
Disección/aneurisma de aorta	13 (3.5)
Estenosis carotidea sin infarto cerebral	8(2,2)
Disección carotidea	1 (0.3)

5.2 Características de la población incluida inicialmente en el estudio.

En el registro inicial de ECV se consideraron los diagnósticos según los códigos correspondientes a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10º revisión) enumerados a continuación (25) [Figura 4]:

Cardiopatía Isquémica:

- CIE 120-25: Enfermedades isquémicas cardíacas.

Accidente Cerebrovascular:

- CIE 160-69 (menos 165): Enfermedades cerebrovasculares.
- CIE G45: Accidentes isquémicos cerebrales transitorios.

Enfermedad Arterial Periférica

- CIE 165: Oclusión y estenosis de arterias precerebrales, que no produce infarto cerebral.
- CIE 170: Ateroesclerosis.
- CIE 171: Aneurisma y disección aórticos.

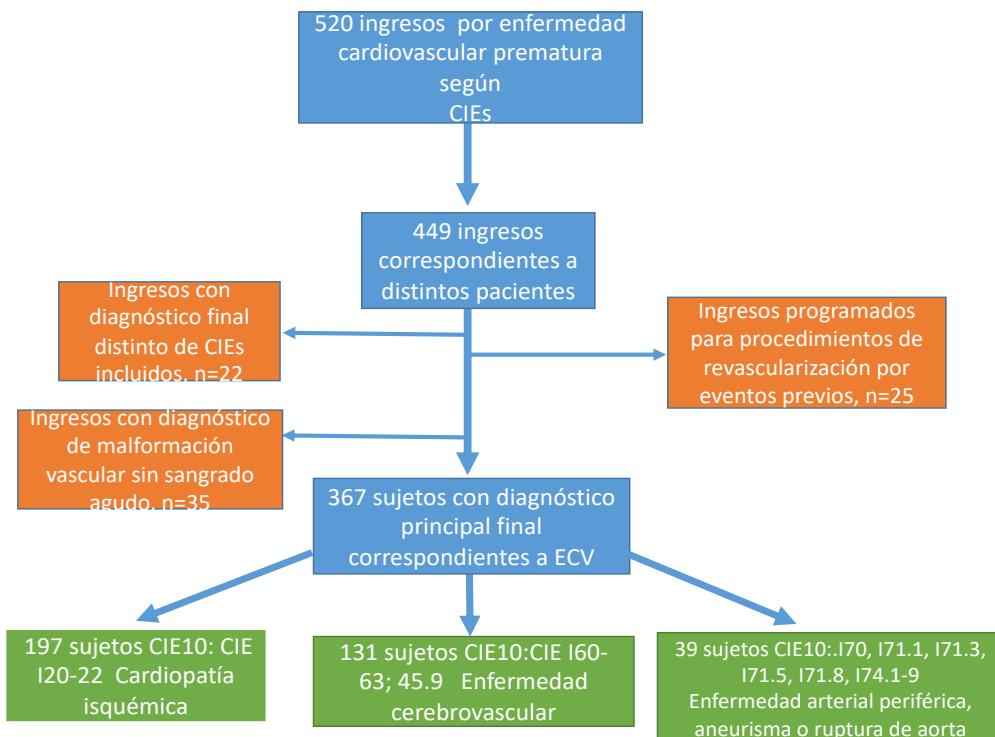
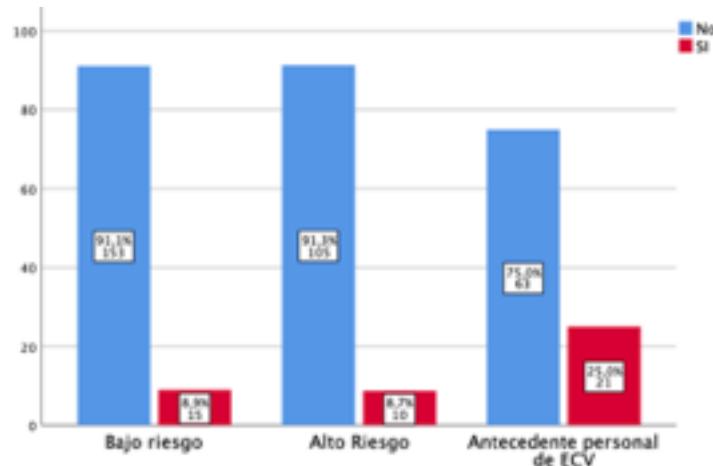


Figura 4: Diagrama de flujo de selección de sujetos incluidos en el estudio

La mayoría de sujetos con ECV prematura fueron clasificados como de alto riesgo o tenían antecedentes personales de ECV (202 sujetos) y de estos, sólo una pequeña parte estaban recibiendo estatinas de alta intensidad en el momento del evento en 2018 (52, 25,7%) mientras que sólo 46 sujetos (12,5%) tenían concentraciones de cLDL < 70 mg/dL en el momento del evento de 2018 [Figura 5].

Figura 5: porcentaje de sujetos con colesterol LDL <= 70 mg/dL divididos por grupos de riesgo



Las variables recogidas durante el seguimiento de los pacientes fueron: fecha del primer y segundo evento, en ausencia del mismo se imputó una fecha final de seguimiento del 15 de marzo de 2020, día del decreto del estado de alarma. Además de cada sujeto se recogieron valores de colesterol total y cLDL en la visita de seguimiento y tratamiento farmacológico hipolipemiante con estatinas, ezetimibe o inhibidores de PCSK9, considerados todos ellos como los fármacos más utilizados habitualmente para el control de la concentración de colesterol total y cLDL. El grado de tratamiento se consideró como de alta intensidad cuando se utilizaba una estatina de alta potencia y/o una estatina de mediana potencia combinada con ezetimibe o el tratamiento con iPCSK9.

Los datos obtenidos se compararon con los datos previos del estudio realizado en 2018. Además se recogió el tipo de tratamiento hipolipemiante recibido por el paciente en el momento del evento o recogida de datos. Se identificó a los sujetos con valores de cLDL en el seguimiento <= 55 mg/dL o si el descenso de cLDL fue >=50%.

5.3. Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico (tanto descriptivo como comparación de variables) se empleó el programa SPSS statistics. Evaluamos el carácter paramétrico de cada una de las variables, siendo normales la edad, el IMC, y los valores de colesterol (tanto total como cLDL y colesterol HDL). Las variables no paramédicas están expresadas con su mediana y su rango intercuartílico, y las cualitativas mediante su frecuencia y porcentaje. Se describen los resultados obtenidos en las variables analizadas, tanto en el total de pacientes como separados en hombres y mujeres, en función de los grandes grupos de ECV estudiados en este trabajo.

Para evaluar la existencia de diferencias significativas comparamos las variables proporciona con el test Chi cuadrado para muestras independientes (o mediante la Razón de Verosimilitud, en caso de existencia de frecuencia en al menos una variable <5), las variables continuas con T-test para muestras independientes (distribución normal) o con la Prueba de U de Man-Whitney (no paramétrico) y con el test en caso de tratarse de variables agrupadas en un mismo sujeto.

6. RESULTADOS

6.1 Características generales de la muestra incluida en el seguimiento [tabla 2]

De los 367 sujetos incluidos inicialmente se dispuso de datos de seguimiento para detectar una posible recidiva de ECV o fallecimiento en 355 mientras que en 12 sujetos se perdió el seguimiento, en un periodo de 658 días (rango 3-750). Toda la cohorte fue seguida hasta el momento de presentar recidiva o fallecimiento o hasta el final de seguimiento (14 marzo 2020). La mayoría eran hombres (235, 66,2), 191 estaban diagnosticados de cardiopatía isquémica, 125 de Enfermedad Cerebrovascular (55 hemorrágica y 70 aterotrombótica) y 39 de enfermedad arterial periférica, aneurisma o ruptura de aorta.

Tabla 2. Características de la muestra de sujetos en seguimiento (n=355)

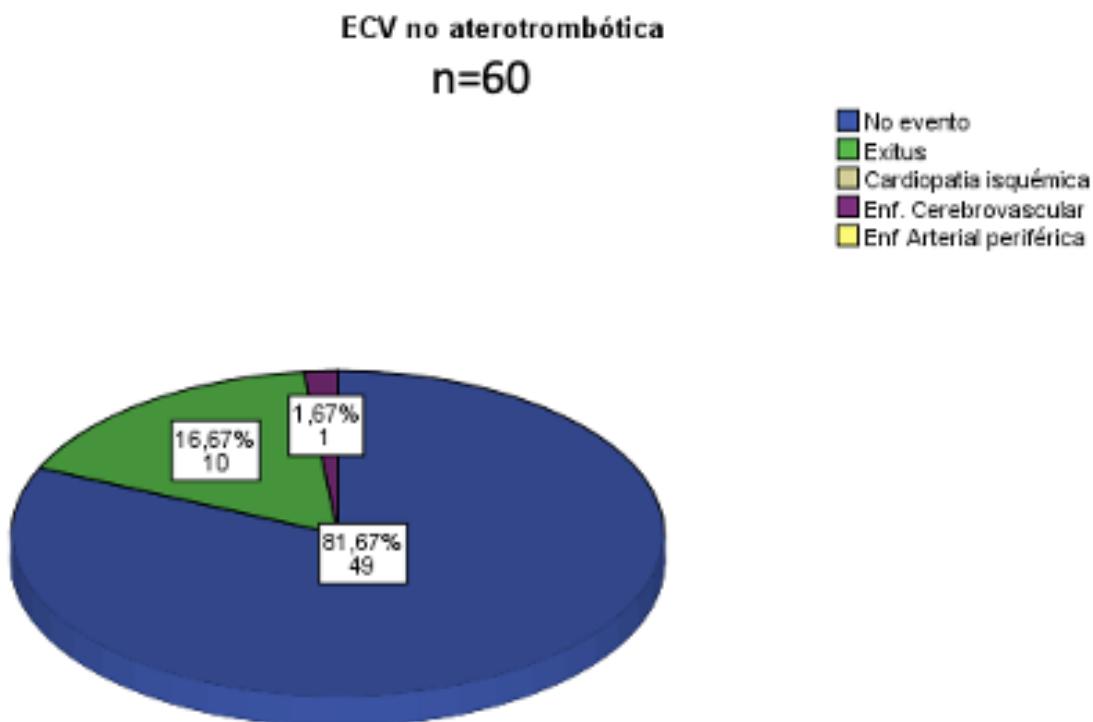
n= 355	
Edad (años)	51 +/- 7,2
Sexo, varón (n,%)	235 (66,2)
IMC (Kg/m2)	28 +/- 5
*Tabaquismo, n,%	247 (67,6)
Dislipemia, n %	192 (54,1)
HTA, n%	162 (45,6)
Diabetes mellitus, n%	88 (24,8)
Antecedentes personales de ECV al inicio estudio	81 (22,8)
Tipo de ECV al inicio del estudio:	191 (53,8)
	CI
	ECV
	EAP
	125 (25,2)
	39 (11)
Estatinas de mediana-alta potencia en seguimiento, n =197	182 (51,3)
Colesterol LDL en seguimiento, n=222	77 /- 39

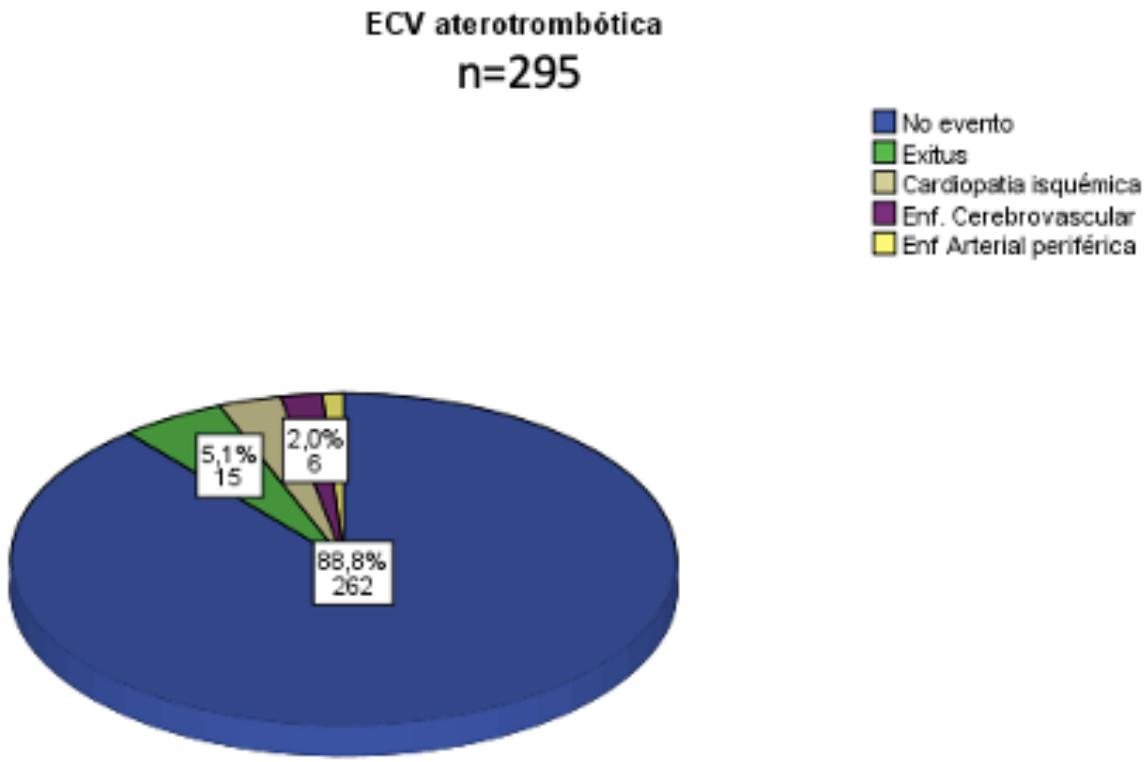
* Tabaquismo= Fumador actual o exfumador

6.2 Incidencia de ECV o muerte durante el seguimiento y características clínica asociadas

Durante el periodo de seguimiento se observaron 25 fallecimientos y 19 recidivas de ECV lo que supone una incidencia acumulada de ECV o muerte de 12,4% durante el periodo de seguimiento. Los mismos valores para la mortalidad fueron de 7.05% mientras que en el caso de recidiva fueron de 5,35%. De los 19 pacientes con ECV, 9 sufrieron a cardiopatía isquémica, 7 sufrieron enfermedad cerebrovascular, y 3 un episodio compatible con enfermedad arterial periférica.

Figura 6: Comparación de tasas de mortalidad y recidiva entre ECV aterotrombótica y no aterotrombótica



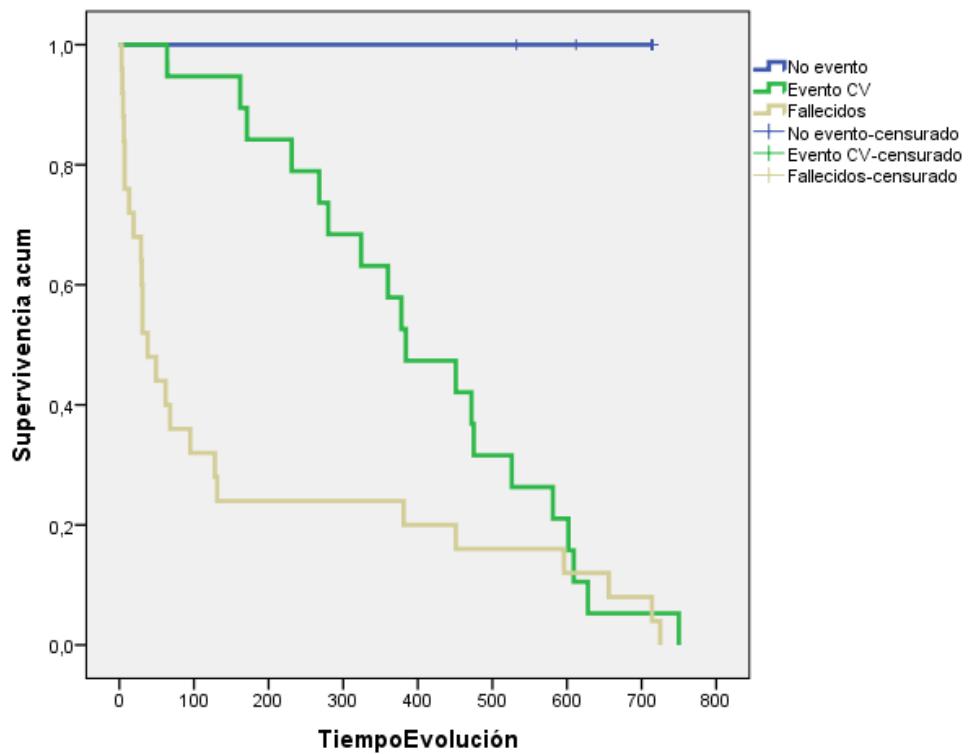
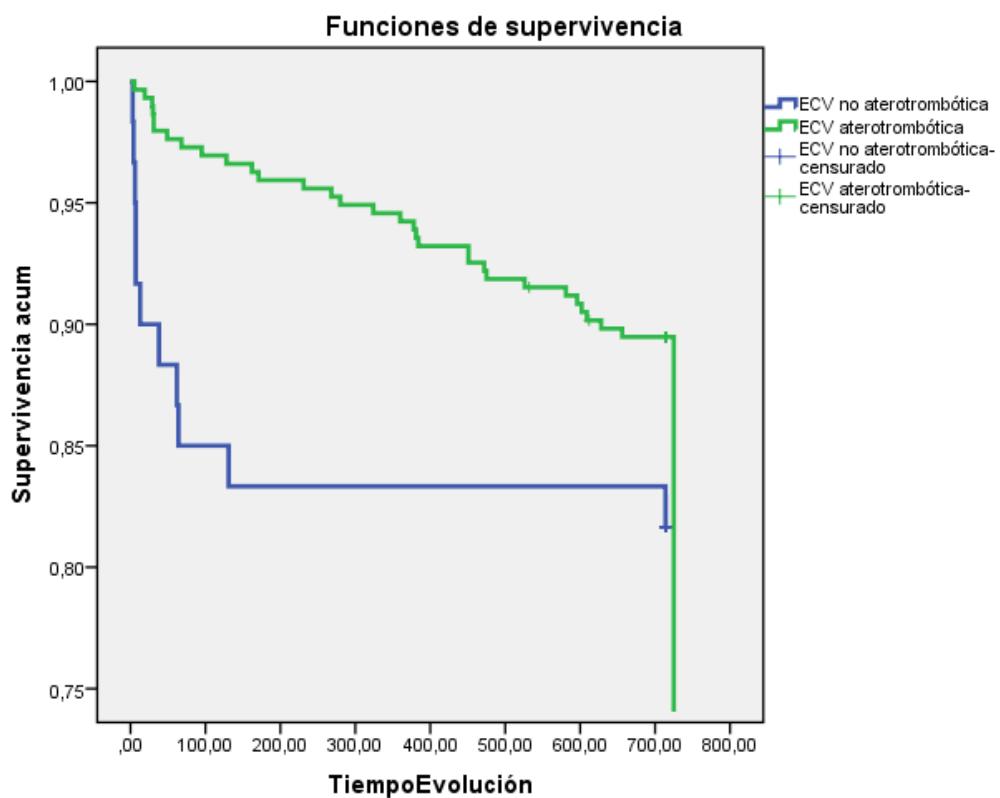


Al comparar el número total de eventos, no se observaron diferencias en relación con el origen aterosclerótico o hemorrágico de los mismos ($p=0,302$). Sin embargo la mortalidad fue significativamente mayor en los con enfermedad cardiovascular no aterosclerótica (16,7 vs 5,1%, $p= 0,016$) [Figura 6].

En cuanto a la evolución temporal de los eventos durante el periodo de seguimiento, en aquellos con ECV no ateroesclerótica, el fallecimiento se produjo mucho antes, en los primeros cien días post-evento ($p=0,050$) [Figura 7], mientras que la recidiva de enfermedad cardiovascular aparece de forma progresiva a lo largo de la evolución del paciente, manteniendo el riesgo de forma prácticamente constante ($p<0,01$).

Figura 7: Curva de supervivencia y de incidencia temporal de ECV o muerte.

- **7A Evolución temporal de los eventos según el origen inicial de la enfermedad**
- **7B: Diferencia en la evolución entre eventos mortales y no mortales**



En cuanto de las características de la muestra que ha sufrido un segundo evento (fallecimiento o comorbilidad), y comparando en función de la etiología (aterotrombótica o no), solo el sexo y la dislipemia refleja una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, siendo más frecuente la enfermedad no aterosclerótica en mujeres mientras que la dislipemia se asoció con ECV de etiología atherosclerótica. Tampoco se observaron diferencias entre el tipo de tratamiento hipolipemiante recibido y la etiología de ECV aunque el número de datos disponibles en caso de enfermedad no aterosclerótica fue mucho menor [Tabla 3].

Tabla 3. Comparación entre los sujetos con recidiva de ECV o muerte según la etiología de la enfermedad

	Enfermedad no aterosclerótica n=11	Enfermedad aterosclerótica n=33	
Edad (años)	55 (53-58)	54 (50-55)	0,283 [±]
Sexo, n (%)	4 (36,4)	23 (69,7)	0,051
IMC(Kg/m2)	23,1 (20,5-35,3)	27,5 (26,1-31,4)	0,302 [±]
HTA, n (%)	3 (27,3)	15 (45,5)	0,280
DM, n (%)	2 (18,2)	14 (42,4)	0,132
Dislipemia, n (%)	3 (27,3)	21 (63,6)	0,034*
Tabaquismo, n (%)	8 (80)	24 (72,7)	0,638
Estatinas de alta potencia, n (%)	2 (18,2)	9 (19,7)	

Cuando se estudiaron las variables asociadas con la evolución, se incluyeron solo 33 sujetos con recidiva o muerte cardiovascular, ya que los 11 restantes habían fallecido en las primeras semanas de seguimiento, disponiendo de todas las variables en 282 sujetos.

Según el estudio, los pacientes que sufrieron recidiva de ECV fueron de mayor edad ($p=0,040$), y con más frecuencia diabéticos ($P=0,041$) y con historia personal de ECV previamente al evento ocurrido en 2018 ($P=0,020$). Por el contrario, la prevalencia del resto de FRCV fue similar entre ambos grupos. Llama la atención la mayor prevalencia de tratamiento hipolipemiante intensivo entre aquellos sujetos sin recidiva de ECV, respecto de

aquellos que si la sufrieron (75 vs 60,3%, p=0,019) a pesar de no observarse diferencias en los valores de cLDL [Tabla 4 y 5].

Tabla 4: Comparación entre sujetos con y sin recidiva e ECV-mortalidad tras ECV ateroesclerótica (n=282)

	Recidiva de ECV n=33	No recidiva de ECV n=249	p
Edad (edad)	53 ± 6	50 ± 7	0,040*
Sexo, n (%)	22 (71)	174 (67,2)	0,670
IMC	28,1 ± 4,46	28,8 ± 5,09	0,465
HTA, n (%)	15 (45,5)	124 (47,3)	0,839
DM, n (%)	14 (42,4)	67 (25,6)	0,041*
Dislipemia, n (%)	21 (63,6)	21 (59,2)	0,621
Tabaquismo, n (%)	24 (72,7)	155 (75,5)	0,729
Antecedentes personales de ECV, n (%)	14 (42,4)	62 (23,7)	0,020*
Estatinas de alta potencia en 2º evento, n (%)	17 (51,5)	159 (75)	0,019 ⁺

6.3 Cambios en el perfil lipídico en sujetos con / sin recidiva de ECV ateroesclerótica

Del total de la muestra, se dispuso de datos del perfil lipídico durante el seguimiento de 240 sujetos [Tabla 5]. A pesar de las diferencias observadas en el tipo de tratamiento hipolipemiante, no se detectaron diferencias en el perfil lipídico entre los sujetos con y sin recidiva, ni en el porcentaje de descenso de cLDL, obteniéndose el mismo porcentaje de descenso de cLDL [Figura 8]. Si se observó diferencia en el número de sujetos con cLDL<55 mg/dL, siendo mayor en los pacientes que no sufrieron recidiva (31 vs 1) si bien la escasez de datos no permite establecer una diferencia estadísticamente significativa (p=192). Si que se observó diferencia en la concentración inicial de cLDL entre los sujetos con recidiva respecto de aquellos sin recidiva, siendo mayor la concentración en los primeros respecto de los segundos (184 vs 127 mg/dL, p=0,069).

Figura 8: Porcentaje de descenso de cLDL según el tipo de estatina y la reincidencia de ECV

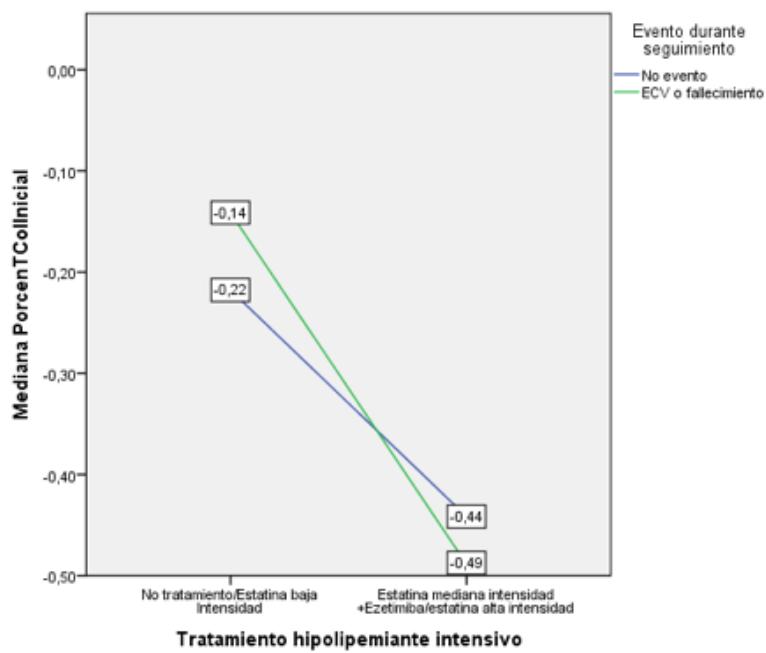
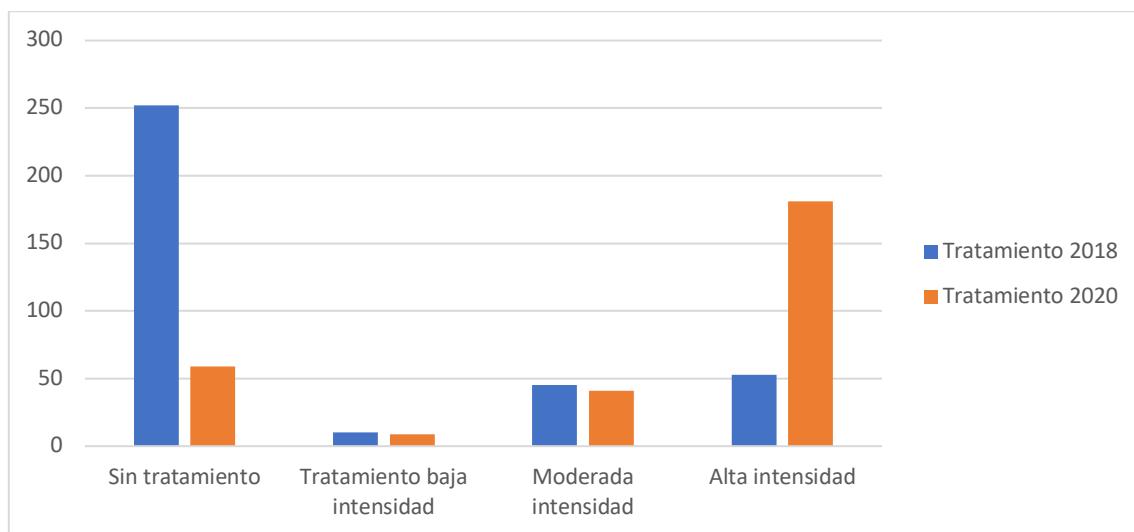


Tabla 5: Cambios en el perfil lipídico en sujetos con /sin recidiva de ECV aterosclerótica n=240.

	Recidiva de ECV n=20	No recidiva de ECV n=220	p
Colesterol total V2	145 ± 47	154 ± 42	0,416
Colesterol LDL V2	86 ± 28	84 ± 38	0,656
Colesterol HDL V2	46 ± 15	46 ± 13	0,540
Triglicéridos V2	104 ± 51	134 ± 75	0,194
% Descenso CT respecto V1	12,1 ± 22,9	11,4 ± 29,5	0,804
% Descenso CT respecto basal	20,3 ± 36,7	17,6 ± 48,4	0,910
% Descenso LDL respecto V1	22,1 ± 28,9	24,1 ± 29,2	0,933
% sujetos con LDLc<55 V2, n (%)	3 (9,7%)	44 (16,8)	0,222

En cuanto al tipo de tratamiento si que se observó una variación significativa en el tipo de estatinas utilizadas, detectándose un aumento en el uso de estatinas de alta potencia en marzo de 2020 respecto de 2018 [Figura 9].

Figura 9: tipo de tratamiento hipolipemiante en 2018 vs 2020.



Al comparar la intensidad del tratamiento independientemente de la presencia o ausencia de evento cardiovascular, el porcentaje de reducción de colesterol fue mucho mayor cuanto mayor es la intensidad de la estatina empleada (45,04% vs 21,15%) [Figura 6]).

7. DISCUSIÓN

Este estudio nos ha permitido observar la incidencia de recidiva o mortalidad cardiovascular en sujetos con ECV prematura de nuestra área de salud durante casi 2 años de seguimiento. Llama la atención la alta tasa de reincidencia de ECV y de mortalidad, esto último especialmente entre los sujetos con ECV hemorrágica y el deficiente control de la concentración de cLDL entre estos sujetos, a pesar de una alta prevalencia de tratamiento con estatinas de alta potencia. La mayoría de fallecimientos ocurrieron en los primeros 100 días de evolución como consecuencia de complicaciones derivadas del evento “índice” de 2018 sin embargo, en el resto de pacientes con recidiva de ECV no se observaron diferencias en la concentración de cLDL, que en la mayoría de casos estuvo por encima de los límites aconsejados por las guías de prevención cardiovasculares vigentes (CITA EAS 2019).

En cuanto a los resultados obtenidos en nuestro estudio, no han sido los teóricamente esperados, ya que no reflejaban un correcto control de los niveles de cLDL con el tratamiento hipolipemiante. Uno de los motivos puede ser el tamaño muestral ($n= 240$ en los datos evolutivos del perfil lipídico) y la limitación en la recogida de datos, ya que, en muchos casos, no disponíamos de una analítica próxima al evento o al momento de seguimiento en 2020.

Por esta misma razón también se observó una gran variabilidad en los porcentajes de descenso de colesterol total y cLDL. En este sentido, no hay ningún valor de colesterol total, cLDL ni colesterol HDL que haya mostrado una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos aunque si se observó una tendencia a obtener un mayor descenso de concentración de cLDL respecto a los valores basales de ese mismo sujeto sin tratamiento en los sujetos con recidiva de enfermedad ($p=0,069$), por lo que en este grupo se puede estar registrando realmente a pacientes con mayor riesgo, como también demuestra la mayor prevalencia de ECV previa en este grupo.

Estos datos muestran la necesidad de un control más estricto de los FRCV, especialmente en sujetos con muy alto riesgo en los que la recidiva o muerte ocurren con mucha más

probabilidad que en sujetos que nunca han sufrido un ECV. Según los datos de nuestro estudio, con una tendencia mantenida a lo largo de 10 años, todos los sujetos en estudio habrían recaído (12% a los 22 meses) mientras que los sujetos de muy alto riesgo cardiovascular son aquellos en los que la incidencia es de 20% a los 10 años (aproximadamente 4% cada 2 años).

En función de la potencia de la estatina empleada, cabría esperar descensos de los niveles de colesterol más acusados que los que hemos observado en este estudio; no hemos encontrado diferencias significativas entre los pacientes que habían sufrido recidivas y los que no. . Esto nos hace pensar si la prescripción es la adecuada y, además, en si los pacientes toman realmente el tratamiento hipolipemiante cuando se les recomienda, ya que la falta de adherencia al tratamiento es en muchas ocasiones la verdadera causa de ausencia de mejoría en los pacientes. Muchos estudios realizados en relación con tratamiento hipolipemiante han demostrado la capacidad de las estatinas de reducir eficazmente el colesterol en sangre y mantener unos niveles controlados si se toma adecuadamente y se mantiene el tiempo necesario en cada paciente. Esto nos confirma que no debería resultar difícil controlar el colesterol de estos pacientes con los tratamientos disponibles en la actualidad. Ninguno de nuestros pacientes estaba recibiendo tratamiento con inhibidores de PCSK9. Según las guías vigentes solo es posible prescribirlos en pacientes con cLDL>100 mg/DL. Los datos aportados podrían apoyar un cambio de criterios menos estricto en la concentración de cLDL, en al menos un subgrupo de sujetos.

Por otra parte, un porcentaje importante de los pacientes incluidos en el estudio presentan diversas comorbilidades a tener en cuenta en el desarrollo de eventos cardiovasculares, especialmente DM y antecedentes previos de ECV, de forma que aún consiguiendo un cLDL en rango, siguen teniendo alta probabilidad de desarrollar estos eventos. También un subgrupo de sujetos presentaba una situación de gran deterioro clínico, por lo que sus valores de cLDL eran bajos sin la necesidad de tomar tratamiento hipolipemiante por lo que este resultado podría suponer un factor de confusión.

Limitaciones

Uno de los inconvenientes principales al realizar este trabajo es la utilización de datos recogidos por parte de otros profesionales sanitarios en el desarrollo de la enfermedad de los pacientes, así como la ausencia de algunos de los datos relevantes para el estudio (por ejemplo, la ausencia de valores de cLDL en fechas previas al segundo evento cardiovascular, en algunos pacientes o simplemente la falta de analíticas de control, siendo más sensible a sesgos potenciales.

Hemos revisado individualmente cada uno de los casos para disminuir el máximo posible la inclusión de pacientes que no padecieran el diagnóstico a estudio, así como para evitar no incluir aquellos pacientes que si cumplían criterios (sesgo de selección).

El tamaño muestral es otro de los límites de este trabajo, ya que, al no tener una n mayor, la población no resulta verdaderamente representativa como tampoco los resultados estadísticos. A esto, debemos sumar la situación de Estado de Alarma en la que nos encontramos, que nos ha impedido continuar revisando los datos de las historias clínicas en el hospital y reunirnos para comentar los avances del trabajo.

8. CONCLUSIONES

La ECV prematura continúa siendo un importante problema de salud en nuestro sector, con una importante tasa de recidiva o mortalidad cardiovascular, relacionada con un deficiente control de FRCV. A pesar del aumento en la prescripción de estatinas de alta potencia los valores de cLDL siguen estando por encima de lo recomendable. El seguimiento más estrecho de estos pacientes y el control de otras morbilidades pueden mejorar la prevención secundaria de ECV o mortalidad en este grupo de pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Brotons, C., Moral, I., Fernández, D., Puig, M., Calvo Bonacho, E., Martínez Muñoz, P., ... Quevedo Aguado, L. J. (2019). Estimation of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease (IBERLIFERISK): A New Tool for Cardiovascular Disease Prevention in Primary Care. *Revista Espanola de Cardiologia*, 72(7), 562–568.
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.05.002>
2. Yusuf, S., Kingdom, U., & Paulo, S. (2015). Reducing Premature Cardiovascular Morbidity and Mortality in People With Atherosclerotic Vascular Disease. *Global Heart*, 10(2), 99–110. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.04.003>.
3. Boix Martínez, R., Aragonés Sanz, N., & Medrano Alberto, M. J. (2003). Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica en 50 provincias españolas. *Revista Española de Cardiología*, 56(9), 850–856. <https://doi.org/10.1157/13051611>.
4. Mahapatro, M. (2017). Qualitative Research in Public Health. *Asian Journal of Social Science*, 45(1–2), 73–92. <https://doi.org/10.1163/15685314-04501004>.
5. Lobos Bejarano, J. M., & Brotons Cuixart, C. (2011). Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Atención Primaria*, 43(12), 668–677. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.10.002>.
6. Chou, R., Dana, T., Blazina, I., Daeges, M., & Jeanne, T. L. (2016, November 15). Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, Vol. 316, pp. 2008–2024. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15629>.
7. Sniderman, A. D., Thanassoulis, G., Williams, K., & Pencina, M. (2016, July 1). Risk of premature cardiovascular disease vs the number of premature cardiovascular events. *JAMA Cardiology*, Vol. 1, pp. 492–494. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0991>.

8. Baena Díez, J. M., del Val García, J. L., Tomás Pelegrina, J., Martínez Martínez, J. L., Martín Peñacoba, R., González Tejón, I., ... Oller Colom, M. (2005). Cardiovascular Disease Epidemiology and Risk Factors in Primary Care. *Revista Española de Cardiología* (English Edition), 58(4), 367–373. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(06\)60667-1](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(06)60667-1).
9. Grau, M., Elosua, R., Cabrera De León, A., Guembe, M. J., Baena-Díez, J. M., Vega Alonso, T., ... Marrugat, J. (2011). 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. *Revista Española de Cardiología*, 64(4), 295–304. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.11.005>.
10. Labeit, A. M., Klotsche, J., Pieper, L., Pittrow, D., Einsle, F., Stalla, G. K., ... Wittchen, H. U. (2012). Changes in the Prevalence, Treatment and Control of Hypertension in Germany? A Clinical-Epidemiological Study of 50.000 Primary Care Patients. *PLoS ONE*, 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052229>.
11. Menéndez, E., Delgado, E., Fernández-Vega, F., Prieto, M. A., Bordiú, E., Calle, A., ... Soriguer, F. (2016). Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Revista Española de Cardiología* (English Edition), 69(6), 572–578. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.11.034>.
12. Laclaustra-Gimeno, M., González-García, M. P., Casasnovas-Lenguas, J. A., Luengo-Fernández, E., León-Latre, M., Portero-Pérez, P., ... Ferreira-Montero, I. J. (2006). Evolución de los factores de riesgo cardiovascular en jóvenes varones tras 15 años de seguimiento en el estudio Academia General Militar de Zaragoza (AGEMZA). *Revista Española de Cardiología*, 59(7), 671–678. <https://doi.org/10.1157/13091368>.
13. Aranceta, J., Rodrigo, C. P., Foz Sala, M., Mantilla, T., Serra Majem, L., Moreno, B., ... Millán, J. (2004). y Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase II*. In *Med Clin (Barc)* (Vol. 123).

14. Reviewers, E. (2017). Comments on the 2016 ESC / EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias Comentarios a la guía ESC / EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. 70(2), 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.001>.
15. Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., ... Pais, P. (2004). Yusuf et al 2004-Interheart. Lancet, 364(9438), 937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
16. Singh, A., Collins, B. L., Gupta, A., Fatima, A., Qamar, A., Biery, D., ... Blankstein, R. (2018). Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI: Partners YOUNG-MI Registry. Journal of the American College of Cardiology, 71(3), 292–302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.007>.
17. Marrugat, J., Solanas, P., D'Agostino, R., Sullivan, L., Ordovas, J., Cordón, F., ... Kannel, W. B. (2003). Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Revista Espanola de Cardiologia, 56(3), 253–261. <https://doi.org/10.1157/13043951>.
18. Tang, J. L., Armitage, J. M., Lancaster, T., Silagy, C. A., Fowler, G. H., & Neil, H. A. W. (1998). Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. British Medical Journal, 316(7139), 1213–1219. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7139.1213>.
19. Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. (2020). Revista Espanola de Cardiologia, 73(5), 348–353. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.11.009>.
20. Sirtori, C. R. (2014, August 19). The pharmacology of statins. Pharmacological Research, Vol. 88, pp. 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002>.

21. Beest, V. (2006). Statin users risk heart attacks by dropping treatment or taking low doses Doctors must emphasise importance of complying with treatment say researchers. Heart, 91(December), 250–256. [https://doi.org/10.1093/eurheartj.](https://doi.org/10.1093/eurheartj/)
22. Maiques Galán, A., Franch Taix, M., & Fluixá Carrascosa, C. (2005). Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones. Pediátrika (Madr.), 28(3), 24–35.
23. Mennickent C, S., Bravo D, M., Calvo M, C., & Avello L, M. (2008). Efectos pleiotrópicos de las estatinas. Revista Médica de Chile, 136(6), 775–782. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872008000600014>.
24. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., ... Sourjina, T. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. The Lancet, 376(9753), 1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
25. eCIE-Maps - CIE-10-ES Diagnósticos. (n.d.). Retrieved May 22, 2020, from https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html.

FIGURA 1: Aranceta J, Rodrigo CP, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. y Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase II*. Vol. 123, Med Clin (Barc). 2004.

FIGURA 2: ¿Cómo aparecen las placas de ateroma en las coronarias y cómo se afecta el flujo? [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://ecocardio.com/documentos/biblioteca-preguntas-basicas/preguntas-al-cardiologo/1075-como-aparecen-placas-ateroma-en-coronarias-y-como-afecta-flujo.html>.

FIGURA 3: Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. Rev Esp Cardiol. 2020 May 1;73(5):348–53.