

REVISIÓN NARRATIVA SOBRE LOS RIESGOS DE LOS FACTORES DE RIESGO DEL DENOMINADO “SÍNDROME METABÓLICO”, Y SU FARMACOTERAPIA.

Actualizado a 30 de abril de 2010

Galo A. Sánchez Robles, Oficina de Evaluación de Medicamentos del SES

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **AIT:** ataque isquémico transitorio; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **EA:** efectos adversos; **Col:** colesterol; **Hb1Ac:** hemoglobina glicosilada; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **Mort:** mortalidad (por todas las causas); **NICE:** National Institute for Health and Clinical Excellence; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **NYHA:** New York Heart Association; **OR:** odds ratio; **PLAC:** placebo; **RA:** riesgo absoluto; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR** riesgo relativo; **RRR:** reducción del riesgo relativo; **SCr:** creatinina sérica; **SM:** síndrome metabólico.

NOTA: Todos los beneficios y riesgos están calculados por “riesgos acumulados” salvo que se indique lo contrario. Asimismo todos los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique lo contrario.

I. RESUMEN

El síndrome metabólico en conjunto no pronostica los eventos cardiovasculares mejor que factores de riesgo que lo componen, por lo que es dudoso que pueda ser considerado una entidad nueva. Los factores de riesgo de los individuos pueden estimarse en conjunto, por ejemplo mediante la tabla SCORE, si bien es necesario tener en cuenta su Valor Predictivo Positivo para no confundir la puntuación con la probabilidad de muerte en 10 años en España. La modificación de estilos de vida durante 6 meses es la terapia inicial que recomienda la Guía Europea de Riesgo Cardiovascular. Si, tras este requisito, no se ha logrado el objetivo previsto, puede procederse a una nueva reevaluación a fin de estimar si el riesgo cardiovascular es susceptible de disminuir significativamente con farmacoterapia. En caso afirmativo, se debe establecer un esquema farmacoterapéutico que aborde el/los factor/res de riesgo afectados, estableciendo un balance de beneficios menos riesgos utilizando las frecuencias absolutas del riesgo (% de incidencia, RAR y NNT), pues con las frecuencias relativas (RR, HR y OR) no puede estimarse la relevancia clínica.

En general, el componente diabético comenzará con metformina (no intensiva) y si fracasa continuará con la cascada de terapia dual y triple. El componente hipertensivo comenzará con las tiazidas o antagonistas del calcio, y demás recomendaciones de las guías (como por ejemplo la surgida tras la revisión NICE 2006). El componente dislipémico, empezará con estatinas para prevención primaria, si verdaderamente es susceptible de disminuir significativamente el riesgo, pues a pesar de apreciables reducciones del riesgo relativo (RRR) pueden ser poco útiles si la relevancia clínica es baja o muy baja (NNT elevados e imprecisos en sus intervalos de confianza). Para el componente sobrepeso u obesidad, hoy sólo permanece autorizado el orlistat, con modestas reducciones del peso, modesto mantenimiento del peso ya reducido, efectos adversos gastrointestinales en un buen número de usuarios, mejoras en los niveles de Hb1Ac, colesterol, presión sistólica, pero con desconocidos resultados en salud a día de hoy.

La adición de factores de riesgo a la obesidad central susceptibles de farmacoterapia, puede abordarse con los más sencillos esquemas de combinación de estos fármacos.

II. INTRODUCCIÓN.

El síndrome metabólico (SM) describe un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares en individuos con obesidad o resistencia a la insulina. Este síndrome identifica a individuos con un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) aumentado según el conjunto de los factores de riesgo, pero no indica un riesgo de ECV por encima o por debajo del efecto de los factores de riesgo individualmente involucrados.

El término “síndrome metabólico” se refiere a la combinación de varios factores que tienden a aparecer junto con la obesidad central (hipertensión, col-HDL reducido, aumento de los triglicéridos, aumento de los azúcares sanguíneos) y aumentan el riesgo de diabetes y ECV.

La primera terapia recomendada para el manejo del SM es la modificación de estilos de vida, con especial atención a la reducción del peso corporal y el aumento de la actividad física. La hipertensión arterial, la dislipemia y la hiperglucemia (en el rango diabético) pueden, no obstante, necesitar un tratamiento farmacológico adicional, tal como se recomienda en la *Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica* (1).

III. DIAGNÓSTICO.

Los actuales criterios de la ATP III¹ consideran SM cuando se dan 3 de las 5 siguientes características:

- 1) Circunferencia de la cintura (obesidad abdominal) < 102 cm en hombres y < 88 cm en mujeres.
- 2) Triglicéridos (TG) séricos \geq 150 mg/dL, o bien estar tomando medicamentos para bajar TG.
- 3) Col-HDL sérico < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, o bien estar tomando medicamentos para subir Col-HDL.
- 4) Presión sanguínea \geq 130/85 mm Hg, o bien estar tomando medicamentos antihipertensivos.
- 5) Glucemia plasmática en ayunas \geq 100 mg/dL, o estar tomando medicamentos hipoglucemiantes.

Los actuales criterios de la Internacional Diabetes Federation (IDF) proponen la circunferencia de la cintura (tabulados en umbrales para diferentes razas y etnias) y además se dan 2 de las 4 siguientes características:

- 2) TG sérico \geq 150 mg/dL, o bien estar tomando medicamentos para bajar TG.
- 3) Col-HDL sérico < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, o bien estar tomando medicamentos para subir Col-HDL.
- 4) Presión sanguínea \geq 130/85 mm Hg, o bien estar tomando medicamentos antihipertensivos.
- 5) Glucemia plasmática en ayunas \geq 100 mg/dL, o haber sido diagnosticado previamente de DM2 (2).

Cabe señalar, no obstante, que se han planteado dudas acerca de si el SM, según está definido actualmente, captura cualquier fisiopatología única implícita denominándolo un "síndrome", y si el SM confiere un riesgo más allá de sus componentes individuales.

La *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes* han publicado una declaración conjunta elevando los interrogantes acerca de si los componentes del SM justifican la clasificación como un verdadero síndrome. Los argumentos planteados incluyen:

Falta de claridad de la definición, con criterios diferentes entre la ATP, Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras definiciones; muchos estudios usan posteriores modificaciones para clasificar a los sujetos con SM. Por ejemplo, un paciente con una amplia circunferencia de cintura, TG elevados y Glucemia basal elevada podría necesitar un manejo diferente que un paciente con presión sanguínea elevada, bajo Col-HDL y TG elevados.

Falta de una base de evidencia consistente para fijación de los umbrales de los distintos componentes de la definición.

Inclusión de pacientes con ECV clínica o DM2 como parte del síndrome que intenta definir los riesgos para esas enfermedades.

¹ 2001 National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel, ATP III).

No clara patogénesis uniendo los componentes del síndrome, pues la resistencia a la insulina puede no estar presente en todos los factores, y esto no queda claro en algunas definiciones.

Otros factores de riesgo de ECV que no son componentes del SM, tales como los marcadores de la inflamación, podrían tener igual o mayor relación con el riesgo

Un estudio de una cohorte poblacional mostró (a través del likelihood ratio para discriminar verdaderos positivos de falsos negativos) que el SM no son mejores que la suma de sus componentes individuales (3). Y los resultados de un reciente estudio de casos y controles con 26.903 sujetos de 52 países sugieren fuertemente que deberíamos tratar a los factores de riesgo individuales más que el síndrome metabólico como entidad (4).

La debilidad fundamental del SM es que el tratamiento del síndrome no es diferente que el tratamiento para cada uno de sus componentes. Hay un acuerdo general en que la presencia de un componente del SM debe conducir a la evaluación de los otros factores, y se mantiene el consejo de tratar los factores de riesgo individuales cuando se presenten y prescribir dieta, cambios de estilo de vida y manejo del peso para pacientes obesos con múltiples factores de riesgo (2).

IV. ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO.

PUNTOS CLAVE

Al paciente informado le importan los resultados en salud y toma los factores de riesgo que componen el síndrome metabólico como variables intermedias.

Tras el fracaso con dieta y estilos de vida, sólo se debe tratar con fármacos cuando haya una expectativa de reducción significativa de riesgo cardiovascular (RCV), para lo cual se estimará el RCV del paciente, preferentemente mediante la tabla SCORE.

Orlistat es el único fármaco que permanece autorizado para la reducción del peso. La reducción de peso y su mantenimiento son modestos y su efecto sobre resultados en salud no se conoce.

Cuando a la obesidad se añade: a) dislipemia, las estatinas son el tratamiento de elección, si bien, dado que el riesgo basal es bajo, la relevancia clínica del beneficio es muy bajo; b) diabetes, la metformina es el fármaco de comienzo, y, ante su intolerancia o fracaso, desde la terapia dual a la triple, en regímenes convencionales (no intensivos); y/o c) hipertensión, los IECA son los de elección para el comienzo en menores de 55 años y las tiazidas o los antagonistas del calcio en mayores de 55 años, y sólo ante su intolerancia o fracaso se pasa a los fármaco del siguiente escalón.

No se abordará, por tanto, la terapia del SM, sino la de los 5 factores de riesgo que lo “componen” cuando aparezcan individualmente o en combinación.

A) RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN A LOS INDIVIDUOS.

Los resultados en salud que importan al individuo con estos factores de riesgo cardiovascular son: muerte por todas las causas, muerte por causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) fatal y no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) fatal y no fatal, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, ataque isquémico transitorio, revascularización coronaria. Si se añade el componente de DM2, a los anteriores se añaden amputaciones totales, ceguera, insuficiencia renal Terminal, insuficiencia arterial periférica, pérdida de visión, desprendimiento de retina, pie diabético, polineuropatía, impotencia sexual.

B) ESTIMACIÓN DEL RIESGO.

Ahora bien, lo primero es estimar el riesgo cardiovascular (RCV) del individuo mediante la tabla Score (5), construida y calibrada por un grupo multidisciplinar (6) del *SCORE projet*, que sirvió para la elaboración de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica (1). La tabla permite estimar el RCV cuando, en una determinada edad, sexo y hábito de fumar, concurren dislipemia e hipertensión, con extensión al componente diabético, si existe. La tabla contiene todos los riesgos del SM, excepto la obesidad.

Asumiendo convencionalmente que el punto de partida del SM es la obesidad, y que con ésta posteriormente pudieran concurrir alguno o todos los factores de riesgo CV de hipertensión, dislipemia y diabetes, la primera terapia recomendada por la Guía es el tratamiento no farmacológico mediante la modificación de los estilos de vida (dieta, manejo del sobrepeso e incremento de la actividad física, al menos durante 6 meses), con evaluación antes y después del riesgo CV mediante la tabla SCORE. Si a pesar de ello persiste el riesgo CV, entonces está justificado el tratamiento con fármacos (antiobesidad y/o antihipertensivos y/o estatinas y/o hipoglucemiantes), siempre que se obtenga un balance positivo después de calcular (o estimar) los beneficios menos los riesgos, menos los inconvenientes menos los costes. Y, en este sentido, para el cálculo (o estimación) de los beneficios menos los riesgos, es necesario conocer tanto los números absolutos (reducción absoluta del riesgo, RAR, o aumento absoluto del riesgo, AAR) como los números relativos (reducción relativa del riesgo, RRR, o aumento relativo del riesgo, ARR), pues si se toman únicamente los números relativos (HR, RR, OR, RRR, ARR) la relevancia clínica no se puede calcular ni estimar, pudiendo ocasionar al individuo un daño mayor que el beneficio a pesar de una reducción relativa del riesgo elevada o un aumento relativo del riesgo bajo.

C) RESISTENCIA A LA INSULINA.

El término “resistencia a la insulina” es un hecho, que Mathews (7) intentó medir mediante la insulemina y la glucemia en ayunas, proponiendo la ecuación: $[\text{Insulina en mU/L} \times \text{Glucosa en mmol/L} / 22,5]$, que se denomina Homeostatis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR). Sin embargo, es un modelo que no ha demostrado comportarse como un indicador pronóstico de resultados en salud. Por tanto, convertir el HOMA-IR en el objetivo terapéutico del SM no tiene justificación clínica, y aún menos si es con fármacos, ya que éstos ocasionan riesgos añadidos, y aunque tales riesgos fueran los mínimos, siempre serían mayores que el beneficio cero.

Cuestión distinta es, sin embargo, el intento de mejorar el HOMA-IR si está subordinado al objetivo terapéutico de resultados en salud con un hipoglucemiante, en cuyo caso, estaría justificado el intento de mejora de HOMA-IR si hay que elegir entre dos hipoglucemiantes con idénticos balances de beneficios, riesgos, inconvenientes y costes, y uno de ellos proporciona mejor perfil HOMA-IR.

D) TRAS LA INCIDENCIA DE DIABETES.

1º Terapia convencional

La intervención sobre los estilos de vida (dieta y el ejercicio físico) son la primera opción para el tratamiento tras la confirmación del diagnóstico de DM2. Para los que, tras un período generalmente de 3 a 6 meses, no consigan controlar adecuadamente la glucemia, además de la intervención sobre estilos de vida, se recomienda añadir tratamiento farmacológico priorizando las alternativas cuyo balance beneficio menos riesgo se conocen mejor, comenzando por metformina (o sulfonilurea en caso de contraindicación o intolerancia a metformina). Para los que, de inicio o al cabo del tiempo, la monoterapia con metformina resulte insuficiente, se recomienda pasar a terapia dual, añadiendo una sulfonilurea como primera elección, o insulina basal o glitazona como alternativas a la sulfonilurea. Cuando la monoterapia de inicio fue sulfonilurea, se añadiría insulina basal o glitazona.

Para los que resulta insuficiente la terapia combinada con dos agentes antidiabéticos, se considera de elección el inicio o la intensificación de la terapia con insulina. Como alternativa a la insulina puede considerarse la adición de un tercer antidiabético oral (8-10).

2º ¿Y cuál es la evidencia sobre el tratamiento hipoglucemiante intensivo frente al convencional en pacientes con DM2?

1. DM2 de nuevo diagnóstico y sin sobrepeso. El único ensayo clínico existente en el que se estudian resultados en salud con terapia intensiva hipoglucemiante en DM2 de nuevo diagnóstico con y sin sobrepeso es el UKPDS-33 (11). Su objetivo era saber si en pacientes recién diagnosticados de DM2 con o sin sobrepeso (promedio de IMC 27,6 kg/m²) y edad media de 53 años en el inicio del ensayo, la terapia intensiva con sulfonilureas o insulina (n=2.729) disminuiría los eventos cardiovasculares (micro y macro) asociados a la DM2 respecto a la terapia convencional (n=1.138), tras un seguimiento de 10 años.

Los investigadores mostraron los resultados relativos, en forma de Hazard Ratio, de los que no se puede colegir directamente la relevancia clínica. Pero sí pueden calcularse los NNT² si se interpola la Supervivencia del grupo control desde las gráficas de Kaplan-Meier, mediante la fórmula $S_{interv} = S_{control}^{HR}$ (12).

De todas las variables, únicamente mostraron diferencias estadísticamente significativas dos variables combinadas: a) “Cualquier evento relacionado con la diabetes” (combinada de 12 variables individuales), con HR 0,88 (0,79-0,99), y NNT 19,6 (10 a 500) en 10 años; y b) “Microvascular” (combinada de hemorragia del vítreo, fotocoagulación retiniana e insuficiencia renal), con HR 0,75 (0,60-0,93), de la que por interpolación en la gráfica de Kaplan-Meier obtuvimos un NNT 49 (31 a 178) en 10 años. Aparte de que la primera variable combinada contiene variables individuales de importancia tan dispar que no deben combinarse, como la muerte y la fotocoagulación, esta variable combinada debe su significación estadística al número de fotocoagulaciones (y eso mismo sucede con la variable “Microvascular”), su NNT es muy impreciso, pues significa que habría que tratar, durante 10 años, entre 10 y 500 pacientes con terapia intensiva frente a la convencional no intensiva para evitar que 1 evento de los que componen dicha variable. El NNT de la variable combinada “Microvascular”, aunque menos que en la anterior, también es impreciso, pues significa que habría que tratar, durante 10 años entre 31 y 178 pacientes con terapia intensiva frente a la convencional no intensiva, para evitar que 1 evento de los que componen dicha variable.

La media de pacientes con **algún evento mayor y menor hipoglucémico** fue: clorpropamida 16%; glibenclamida 21%; insulina 28% y dieta 10%. La media de pacientes con uno o más **eventos mayores de hipoglucemia** fue: clorpropamida 1%; glibenclamida 1,4%; insulina intensiva 1,8% y dieta 0,7%.

En resumen, para este tipo de paciente sigue siendo recomendable el control convencional, ya con el control intensivo los riesgos mayores de hipoglucemia no justifican los escasos beneficios respecto al primero.

2. DM2 de nuevo diagnóstico con obesidad sin sobrepeso. El único ensayo clínico existente en el que se estudian resultados en salud en diabéticos de reciente diagnóstico y obesos es el UKPDS-34 (13), que en realidad es un análisis de subgrupos del UKDKS. El objetivo del UKPDS-34 era conocer si en pacientes recién diagnosticados de DM2, con obesidad (media de IMC 31,6-31,8 kg/m² y edad media de 53 años en el inicio del ensayo, la terapia intensiva con metformina (n=342) disminuiría los eventos cardiovasculares (micro y macro) asociados a la diabetes respecto a la terapia convencional (n=411), en un seguimiento de 10,7 años.

Las “Muertes relacionadas con la diabetes” muestran un HR 0,58 (IC 95%, 0,37-0,91); y mediante interpolación en la gráfica obtenemos un NNT= 29 (22 a 139) en 10 años. Esto significa que habría que tratar, durante 10 años, entre 22 y 139 pacientes con terapia intensiva

² NNT: Número Necesario a Tratar para evitar 1 evento.

de metformina frente a la convencional no intensiva, para evitar que 1 muerte relacionada con la diabetes.

En este análisis de subgrupos, los investigadores también compararon el grupo de los 342 pacientes obesos (IMC 31-31,5 kg/m²) con metformina intensiva frente a 961 pacientes obesos con terapia intensiva de clorpromamida o glibenclamida y/o insulina, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, HR 0,80 (0,58-1,11).

En la variable “Todos los eventos relacionados con la diabetes”, el grupo con metformina intensiva frente a terapia convencional muestra un HR 0,68 (0,53-0,87), y mediante el mismo procedimiento obtuvimos un NNT 11 (7 a 28), mientras que se encontró diferencia estadísticamente significativa respecto a terapia intensiva con clorpromamida o glibenclamida y/o insulina.

En pacientes obesos con DM2 establecida hay únicamente dos ensayos que miden resultados en salud en pacientes: el VADT y el ACCORD, en los que se estudia la terapia intensiva frente a la convencional.

En el VADT (14), los pacientes inician con IMC 31,2 kg/m² y, tras 5,6 años de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los resultados en salud y sí que fue estadísticamente significativo el aumento de peso (4 kg frente a 1,5 kg; p=0,01), de IMC y de episodios de hipoglucemia (p<0,001).

Por su parte, en el ACCORD (15), programado para 5 años, los pacientes inician con IMC 32,2 kg/m² y, tras 3,8 años de seguimiento, el ensayo se censuró porque hubo en ese período significativamente más “muertes por cualquier causa” y más “muertes por causa cardiovascular” en el grupo de terapia intensiva frente al grupo de terapia convencional, con HR 1,22 (IC 95%, 1,41-1,46) y HR 1,35 (IC 95%, 1,04-1,76), respectivamente. Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: a) número y gravedad de eventos de hipoglucemia (que requirieron terapia intensiva en el 3,1% frente a 1%); b) ganancia de peso (cuya media en 3 años fue de 3,5 kg frente a 0,4 kg); y c) retención de líquidos.

3. Resumen. Para este tipo de paciente sigue siendo recomendable la terapia hipoglucemiante convencional, ya que los riesgos no justifican los beneficios de la intensiva respecto a la convencional.

E) EL COMPONENTE HIPERTENSIVO.

En 2006 el NICE actualizó su Guía Clínica 18 para el manejo de la hipertensión en atención primaria (16). La revisión contó con 20 ensayos clínicos con resultados en salud en los que se comparaban unos fármacos antihipertensivos frente a otros (incluyendo el ensayo ALLHAT). Admitió un ensayo frente a placebo en el que se evaluaba la eficacia de la tensión sistólica aislada, porque no se disponía de fármaco comparador. También añadió metaanálisis basados en ensayos clínicos, en los que se comparaban fármacos o grupos de fármacos antihipertensivos con resultados en salud.

Las conclusiones globales de la evidencia son las siguientes:

1) Los beta-bloqueantes son habitualmente menos efectivos que los otros fármacos comparadores en la reducción de los eventos cardiovasculares mayores, particularmente el ACV. Los beta-bloqueantes fueron menos efectivos que IECA o antagonistas del calcio en la reducción del riesgo de diabetes, particularmente en pacientes tomando un beta-bloqueante y un diurético tiazídico.

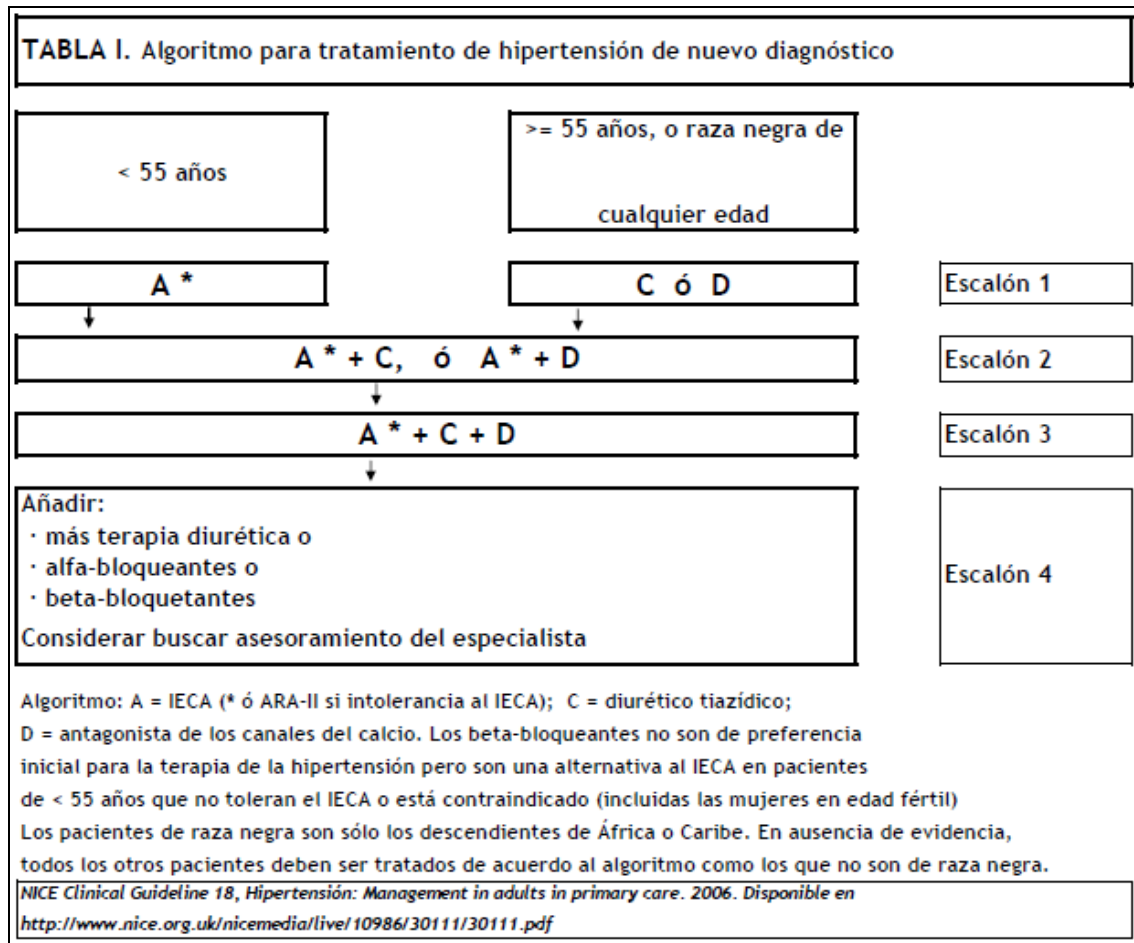
2) Para los pacientes de 55 años o más, los diuréticos tiazídicos o los antagonistas de los canales del calcio son los fármacos con más probabilidad de beneficios como tratamiento de primera línea.

3) Para pacientes de menos de 55 años, la evidencia sugiere que la terapia inicial con IECA puede ser mejor que la terapia inicial con diurético tiazídico o antagonista del calcio.

4) Utilización de más de un medicamento. La adición de un diurético o a un antagonista de los canales del calcio (o viceversa) es una combinación lógica y ha sido habitualmente utilizada en los ensayos.

5) Hay poca evidencia en la combinación de tres medicamentos, por lo que la recomendación se basa en la opción más sencilla.

La evidencia se sintetiza en el algoritmo de la tabla I.:



F) LA CUESTIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD.

1º Las evidencias de los riesgos asociados a la obesidad.

Parece claro que en la población general, así como los en diabéticos tipo 2, tanto el sobrepeso como el peso excesivamente bajo se asocian a un aumento de la mortalidad total y cardiovascular (curva en J), si bien desconocemos cuál es el IMC óptimo (17-20). En el mayor análisis realizado hasta la fecha, compuesto por 57 estudios prospectivos con 894.576 participantes y un promedio de seguimiento de 13 años, los IMC entre 22,5 y 25 kg/m² se asociaron con los niveles más bajos de mortalidad total. En sujetos con un IMC de 25 a 50 kg/m², por cada 5 kg/m² adicionales en el IMC hubo un **aumento relativo del riesgo** del 30% en la mortalidad total, un 40% en la mortalidad vascular; un 60-120% en la mortalidad diabética, renal y hepática, un 10% en la mortalidad por neoplasias y un 20% en la mortalidad respiratoria y por otras causas (18). Y para situar la relevancia clínica de la mortalidad total en

13 años por cada 5 kg/m² adicionales, en varones el NND³ oscila entre 181 y 414, y en mujeres el NND oscila entre 300 y 666. Centrándonos en el tramo de IMC 22,5-25 kg/m², su tasa de mortalidad es del 1,45% en 13 años. El siguiente tramo (con 5 kg/ m² más que el anterior) es el de IMC 27,5-35 kg/m², cuya tasa de mortalidad del 1,69%. El paso del primero al segundo supone un NND de 414 en 13 años.

Un estudio prospectivo, con 6.171 sujetos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) encontró que, dentro del tramo de IMC 18,5 a 25 kg/m² (que denominaron IMC normal), los del tercil superior de contenido en grasa corporal se asociaba con más elevados factores de riesgo cardiovascular en 8,8 años de seguimiento respecto a los se encontraban en el tercil inferior. El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad total en varones y mujeres, ni en la mortalidad por causa cardiovascular en varones. Sí que encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por causa cardiovascular en mujeres, si bien el paso del tercil inferior al superior supuso un NND de 676 en 8,8 años respecto al inferior (21).

Numerosos estudios observacionales han mostrado mejoras en el control de la glucemia y en otras variables intermedias (hipertensión arterial, dislipidemia, resistencia a la insulina) aún con pérdidas modestas intencionadas de peso en pacientes obesos y con sobrepeso.

Un estudio observacional con 13.087 pacientes con DM2 y sobrepeso u obesos, con un seguimiento de 6 años, mostró una mayor asociación estadísticamente significativa entre el IMC < 25 kg/m² frente al tramo IMC 25-30 en la enfermedad coronaria no fatal y la enfermedad cardiovascular no fatal, con unos NND aproximados⁴ entre 36 y 47 en 6 años, pero no encontró diferencia estadísticamente en la mortalidad total y el ACV no fatal. Cuando se comparó el IMC < 25 kg/m² frente al tramo >30 kg/ m², se encontró diferencia estadísticamente significativa en la enfermedad coronaria no fatal, ACV no fatal, enfermedad cardiovascular no fatal (con NNT aproximados entre 27 y 129 en 6 años) y mortalidad total (NNT aproximado entre 33 y 82 en 6 años) (22).

Sin embargo, hasta la fecha no ha habido ningún ensayo clínico que haya demostrado qué resultados en salud consigue la “reducción intencional del peso sin fármacos”, ni tampoco con fármacos. Por ello, considerando que el descenso del peso es una variable intermedia (y no un resultado en salud), y que las evidencias con las que se cuenta hoy día provienen de estudios observacionales⁵, el Grupo de investigación “Look AHEAD” diseñó un ensayo clínico aleatorizado y controlado para dilucidar el papel de la pérdida de peso intencionada en las tasas de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal en 5.000 diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad, con un seguimiento de 11,5 años, cuyos primeros resultados están previstos para el año 2012 (23).

2º Farmacoterapia de la obesidad.

Padwall y col publicaron una revisión Cochrane en 2003 sobre el tratamiento farmacológico a largo plazo para la obesidad y el sobrepeso. De los ocho fármacos contra la obesidad investigados, sólo los ensayos de orlistat y de sibutramina cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyeron once estudios de pérdida de peso con orlistat (cuatro de los cuales informaron una fase de mantenimiento de peso durante el segundo año) y cinco estudios de sibutramina (tres ensayos de pérdida de peso y dos ensayos de mantenimiento de peso). En los ensayos de orlistat, la tasa promedio de deserción fue 33% durante la fase de pérdida de peso y un 43% en los estudios de sibutramina. Todos los pacientes recibieron modificación del

³ NND: Número Necesario para producir Daño a un sujeto como consecuencia de esa intervención.

⁴ No hay datos suficientes en el artículo original para calcularlos desde la función de supervivencia, ni puede asumirse desde el cálculo por riesgos acumulados.

⁵ A excepción de algunos resultados que aparecieron en el estudio SCOUT, con sibutramina frente a placebo.

estilo de vida como una cointervención. Comparados con el placebo, los pacientes tratados con orlistat perdieron 2,7 kg (2,3 kg a 3,1 kg) o 2,9% (2,3% a 3,4%) más de peso, y los pacientes con sibutramina 4,3 kg (3,6 kg a 4,9 kg) o 4,6% (3,8% a 5,4%) más.

El 12% de los pacientes logró 10% o más de pérdida de peso (8% a 16%) con orlistat y 15% (4% a 27%) con sibutramina. Los resultados acerca del mantenimiento de la pérdida de peso fueron similares. El orlistat causó efectos secundarios gastrointestinales y la sibutramina se asoció con aumentos pequeños de la presión arterial y la frecuencia del pulso (24).

Sin embargo, la suspensión cautelar de comercialización de sibutramina por la Agencia Española del Medicamento, deja al orlistat como único fármaco autorizado para la reducción del peso. Los datos de sibutramina surgieron del estudio SCOUT, que mostraron un incremento de riesgo frente a placebo de IAM no fatal, HR 1,28 (1,04-1,57) y ACV no fatal, HR 1,35 (1,04-1,77), que no justificaba la modesta pérdida de peso a largo plazo de 3,6 kg frente al 1,6 kg de placebo (25).

En 2007, Drew et al publicaron una actualización del orlistat en el manejo de la obesidad. Orlistat ha mostrado en algún estudio una reducción de la presión sistólica en 1,8 mm Hg (0,9 a 2,6), del colesterol en 12,8 mg/dL (11,9 a 14,7), del col-LDL en 10,4 mg/dL (8,5 a 12) y sin cambios en col-HDL y TG. Sin embargo, éstas son variables intermedias y no deben tomarse automáticamente como disminución de la morbimortalidad cardiovascular (26).

Los efectos adversos, que se dan entre del 16% al 40% de los individuos de los ensayos clínicos con orlistat, incluyen esteatorrea, hinchazón intestinal, urgencia e incontinencia fecal. El más problemático es la incontinencia fecal, que se da en el 7% de los individuos.

Orlistat no altera la farmacocinética de digoxina, fenitoína, warfarina, gliburida, anticonceptivos orales, alcohol, furosemida, captopril, nifedipino o atenolol. Sin embargo sí disminuye la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), por lo cual se aconseja que los tratamientos a largo plazo se acompañen de suplementos de estas vitaminas, e incrementar la vigilancia de la monitorización en pacientes sometidos a anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (warfarina y acenocumarol) (27).

Si bien la pérdida de peso mayor del 5% es generalmente considerada clínicamente significativa y puede ayudar a la selección de pacientes para tratamiento a largo plazo, el beneficio de menores niveles de pérdida de peso en aquellos con comorbilidades pueden ser estimados si el orlistat muestra disminución significativa de los factores de riesgo asociados (26).

Cuando la diabetes se añade a la obesidad, la metformina parece reducir modestamente el peso cuando se utiliza como monoterapia.

El UKPDS 34 estudió la terapia intensiva con metformina en pacientes obesos con DM2 recién diagnosticada, con un promedio de IMC 31,4 kg/m² (DE 4,6) y promedio de peso 86 kg (DE 15). Tras 10 años de seguimiento, hubo un promedio de incremento de peso de +1,25 kg en el grupo tratado con metformina intensiva, similar al del grupo de tratamiento convencional, +3,5 kg en el de glibenclamida intensivo, + 4 kg en el de clorpropamida intensivo y +6,5 kg en el de insulina intensivo (13).

G) EL COMPONENTE DEL COLESTEROL.

1º Las evidencias de los riesgos asociados al colesterol.

En 1992 se publicó el resultado de un estudio prospectivo con una mediana de 15 años de seguimiento con 7.478 habitantes de Honolulu, a los que se midió, entre otras variables, el colesterol total entre 1965 y 1968. En 1985, al finalizar el estudio, se habían registrado el tiempo y la causa de las 1.648 muertes ocurridas en la cohorte (lo que permitió analizarlo mediante regresión logística de Cox, para controlar posteriormente los posibles factores de confusión y diseñar modelos predictivos). Se habían eliminado las muertes de los 5 primeros años para evitar la contaminación de los datos por patologías mortales en el inicio del estudio.

La representación gráfica de la tasa de mortalidad en ordenadas y el tenor de colesterol sanguíneo inicial en abscisas muestra una curva con forma de U, cuyo mínimo de mortalidad corresponde a 227 mg/dL de colesterol total. A partir de ahí, la mortalidad asciende paulatinamente al bajar los niveles de colesterol (a la izquierda) y al subir (a la derecha). Los datos mostraron: a) una **asociación directa** entre el colesterol y las muertes de causa coronaria (19%) y ACV no hemorrágico (5,2%); b) una **asociación inversa** entre el colesterol y las muertes por cáncer (38,8%), ACV hemorrágico (4,2%), EPOC (3%), enfermedad hepática benigna 2,4%) y otras causas desconocidas (7%); y c) sin asociación con trauma (5,6%), otras enfermedades circulatorias (4,6%), infecciones (3,5%) y una miscelánea de causas conocidas (6,7%).

Con los datos estadísticos, ajustando por variables de confusión, los autores diseñaron 4 modelos predictivos para analizar el impacto que podría tener en 15 años en la mortalidad total y en la incidencia de enfermedad coronaria el bajar 20 mg/dL el colesterol total en varios supuestos: a) a toda la población; b) a los que tienen un colesterol >220 mg/dL; y c) a los que tienen un colesterol >240 mg/dL. El resultado de la simulación fue que, aunque disminuiría la enfermedad coronaria, 14%, 7,5% y 4,6% en los modelos respectivos frente a las esperadas, ninguno de los tres enfoques tendría un sustancial impacto en la mortalidad en 15 años. Sin embargo, la simulación de que afectaba a toda la población en ese descenso de 20 mg/dL, podría teóricamente incrementar las muertes de las personas con niveles iniciales de colesterol menores de 227 mg/dl a expensas de disminuir en aquellos con niveles mayores de 227 mg/dL (28).

En 2007 se publicó el resultado de metaanálisis de 61 estudios prospectivos con que habían registrado 55.000 muertes de causa vascular, para estudiar la asociación con el colesterol sanguíneo, con una media de seguimiento de 13 años, en el que podían ajustarse los resultados por edad, sexo y presión sanguínea (29).

Los resultados muestran que las cifras de colesterol se asocian con la mortalidad por enfermedad isquémica en los tramos de edad 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años y 80-89 años, si bien las pendientes de asociación eran sucesivamente más bajas, y tales asociaciones se mantenían en todos los niveles de presión sanguínea. No se encontró una asociación entre los valores de colesterol total con la mortalidad por ACV (isquémico+hemorrágico) y con la mortalidad por ACV isquémico.

Los cálculos, mediante regresión logística de Cox, muestran que la disminución de 38,7 mg/dL (1 mmol/L) en el tenor del colesterol sanguíneo, se asocia con una disminución de la mortalidad por enfermedad isquémica, la cual, tras el cálculo se traducen en los NNT en 13 años de la siguiente tabla:

Reducción de la mortalidad por enfermedad isquémica en 13 años por tramos de edad, cuando el nivel de colesterol en sangre se compara con un nivel 38,7 mg/dl inferior			
Tramo de edad (años)	HR (IC 95%)	NNT por año	Equivalente a NNT (IC 95%) en 13 años
40 a 49	0,44 (0,42–0,48)	6760	520 (457 a 605)
50 a 59	0,58 (0,56–0,61)	2795	215 (196 a 239)
60 a 69	0,72 (0,69–0,74)	1625	125 (12 a 141)
70 a 79	0,82 (0,80–0,85)	988	76 (64 a 93)
80 a 89	0,85 (0,82–0,89)	481	37 (29 a 63)

Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration, Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39

En 2010 se ha publicado el resultado de un estudio prospectivo de una muestra de 490 personas mayores de 79 años que viven en sus hogares, procedente de una muestra aleatoria de 700 personas con más de 79 años en Kuopio (Finlandia), cuyo seguimiento fue de 6 años.

Los autores dividieron a los individuos en tres tramos de nivel de colesterol total sanguíneo en el inicio del estudio: a) menos de 193 mg/dL; b) de 193 a 228 mg/dL; y c) más de 228 mg/dL. Evaluaron la supervivencia por la función de supervivencia de Kaplan-Meier y posteriormente aplicaron la regresión logística de Cox, lo que permitió ajustar por los factores de confusión (edad, sexo, morbilidad), y concluyeron que los participantes con menor colesterol total parecían tener una menor tasa de supervivencia que los de mayor colesterol total, con independencia de las enfermedades concomitantes o el estado de salud (30).

Reducción de la supervivencia por tramos de colesterol sérico frente a la supervivencia del tramo con < 195 mg/dl, en una cohorte de personas mayores de 79 años que viven en sus hogares.				
Tramo de colesterol sérico en el inicio (mg/dl)	Supervivencia (Kaplan Meier) en 6 años	p (log-rank) respecto al tramo < 193 mg/dl	Cálculos por "time to event", HR (IC 95%) en 6 años, ajustados por edad y sexo	Cálculos por "riesgos acumulados", NNT (IC, 95%) en 6 años
< 193	42,70%		Tomado como referencia	Tomado como referencia
193 a 228	66,60%	< 0,001	HR: 0,57 (0,40–0,80)	NNT: 10 (7 a 22)
> 228	74,70%	< 0,001	HR: 0,72 (0,69–0,74)	NNT: 8 (6 a 15)

Tuikkala et al. Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: a six-year follow-up. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 2010; 28: 121-7

2º Farmacoterapia de la hipercolesterolemia en prevención primaria.

Los estudios observacionales parten de una validez de evidencia baja, que puede subir si: a) la magnitud del efecto es alta; b) todos los factores de confusión plausibles reducen el efecto; c) existe un gradiente dosis-respuesta. Por su parte, los ensayos clínicos parten de una validez de esencia alta, que puede disminuir si: a) hay limitaciones en detalles concretos en el diseño o en la ejecución; b) inconsistencia de los resultados; c) evidencia indirecta (o variables intermedias); d) imprecisión; e) sesgo de comunicación.

Sin que la hipercolesterolemia sea una enfermedad, sino un abanico de factores de riesgo (31), como se ha visto en los estudios observacionales, se dispone de 5 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de estatinas contra placebo en prevención primaria (que es el ámbito de los factores de riesgo del "síndrome metabólico") con resultados en salud: WOSCOPS, AFCAPS, PROSPER, MEGA y JÚPITER, siendo el PROSPER en personas mayores.

Brugts y col publicaron un metaanálisis en 2009 (32), en el que a los 5 ensayos clínicos ya citados añadieron otros 5, con factores de riesgo que están entre el borde superior de la prevención primaria y el borde inferior de la prevención secundaria: ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, HPS, CARDS y ASPEN, los cuales estrictamente exceden los factores de riesgo del síndrome metabólico. Con los 10 ensayos incluidos en el metaanálisis midieron únicamente los beneficios de las estatinas (frente a placebo) en las tasas de "mortalidad por todas las causas", "eventos coronarios mayores", "eventos cerebrovasculares mayores" y "cáncer", pero no midieron los riesgos añadidos por la medicación con estatinas. La media de seguimiento fue de 4,1 años.

Obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa los resultados en: a) "mortalidad por todas las causas": OR 0,88 (IC 95%, 0,81-0,96); b) "eventos cerebrovasculares mayores": OR 0,81 (IC 95%, 0,71-0,93); c) "eventos coronarios mayores": OR 0,70 (IC 95%, 0,61-0,81), pero los ensayos de esta última variable presentaban heterogeneidad ($I^2 = 60\%$), por lo cual no puede aceptarse que los ensayos sean susceptibles de ser sometidos a metaanálisis. Para la cuarta variable, "cáncer", no se encontró diferencia estadísticamente significativa: OR 0,97 (0,89-1,05).

Sin embargo, los resultados expresados en términos relativos, como es el OR, no nos dan la idea de la relevancia clínica. Los OR procedentes de estudios de casos y controles no pueden transformarse en Riesgo Relativo (RR), pero en el caso de este metaanálisis sí puede

hacerse, pues todos los eventos han sido tomados de los riesgos acumulados de los grupos de intervención y placebo, y el investigador puede optar por el cálculo en OR o en RR indistintamente y luego calcular la equivalencia del OR con el RR. Aplicando la fórmula $RR = OR / [(1-RAC) + (OR \cdot RAC)]$ (33), siendo RAC el riesgo absoluto del grupo de control, podemos transformar los OR en RR y también obtener los NNT calculados por riesgos acumulados.

Para ver si hay homogeneidad en los riesgos basales de los grupos controles, practicamos un test de homogeneidad tomando el número de eventos frente al número de no eventos, comprobando que hay heterogeneidad ($p < 0,001$) en las tres variables de beneficios, incluso aportando los datos las dos últimas variables de 7 y no los 9 ensayos clínicos. Por todo ello, y con el único fin de estimar la relevancia clínica, optamos por eliminar los dos riesgos basales más altos y más bajos, y calculamos el riesgo basal promedio de los restantes, obteniendo así: a) 4,8% como riesgo basal indicativo para la variable “mortalidad por todas las causas”; b) 2,2% para “eventos coronarios mayores”; y c) 5,9% para “eventos cerebrovasculares mayores”. Los NNT se expresan en la tabla II, en la que puede comprobarse que son estadísticamente significativos, pero de baja a muy baja magnitud de efecto.

	Riesgo basal promedio (†)	OR (IC 95%)	RR (IC 95%) equivalente	RAR (IC 95%) en 4 años	NNT (IC 95%) en 4 años	Equivalente a NNT por año
Mortalidad por todas las causas	4,8%	0,88 (0,81-0,96)	0,89 (0,82-0,96)	0,55% (0,18% a 0,88%)	181 (114 a 546)	724
Eventos cerebrovasculares mayores	2,2%	0,81 (0,71-0,93)	0,90 (0,83-0,96)	0,41% (0,09% a 0,63%)	244 (159 a 1161)	976
Eventos coronarios mayores	2,2%	0,70 (0,61-0,81)	0,70 (0,61-0,81)	0,65% (0,41% a 0,85%)	154 (118 a 244)	616

(†) El riesgo basal promedio de cada variable se ha calculado eliminando los dos más altos y los dos más bajos (para evitar la alta variabilidad), con el único fin de estimar la relevancia clínica de la intervención con estatinas.

(*) Bruggs JJ et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376

V. REFERENCIAS

1. Graham I et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida Versión corregida el 22/07/2009. Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de nueve sociedades y expertos invitados). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(1):e1-e49.
2. Meigs JM, Goldstein AO et al. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). Disponible en URL: http://uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=diabetes/21989&selectedTitle=1%7E150&source=search_result [consultado el 23-03-2010].
3. Sundström J et al. Risk Associated With the Metabolic Syndrome Versus the Sum of Its Individual Components. *Diabetes Care* 2006;29(7):1673-4.
4. Mentz A et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55(21):2390-8.
5. Versión electrónica de SCORE a través de la página web de la Sociedad Europea de Cardiología, disponible en: <http://www.heartscore.org/es/Pages/welcome.aspx>
6. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987-1003.
7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-19
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the

- American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 32:193-203.
9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08.
 10. Management of Diabetes. A draft for consultation. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), September 2009. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/Diabetes-consultation-draft.pdf>
 11. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33 A y B). *Lancet* (1998) 352:837-853.
 12. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event, *BMJ* 1999;319:1492-5
 13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
 14. Duckworth W et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
 15. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
 16. NICE Clinical Guideline 18, Hipertensión: Management in adults in primary care. 2006. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10986/30111/30111.pdf>
 17. Zoppini G et al. Body mass index and the risk of mortality in type II diabetic patients from Verona. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(2):281-5.
 18. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R (Prospective Studies Collaboration). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.
 19. Guh DP et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
 20. Khalangot M et al. Body mass index and the risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes: a large prospective study in Ukraine. *Heart*. 2009;95(6):454-60.
 21. Romero-Corral A et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *European Heart Journal* (2010) 31, 737-746
 22. Eeg-Olofsson K et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*. 2009;52(1):65-73.
 23. Ryan DH on behalf of T Look AHEAD Research Group. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials*. 2003;24:610-28.
 24. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Tratamiento farmacológico a largo plazo para la obesidad y el sobrepeso (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 20 de agosto de 2003.
 25. Nota de seguridad AEMyPS 21-01-2010, de comunicación de riesgos a profesionales sanitarios sobre Sibutramina (Reductil®): Suspensión cautelar de comercialización. Disponible en URL: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-01_sibutramina_reductil.htm
 26. Drew BS, Dixon AF, Dixon JF. Obesity management: Update on orlistat. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(6) 817-821
 27. Jackson E. Obesity, weight reduction, and cardiovascular disease. Disponible en URL: http://uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=chd/53855&selectedTitle=6%7E150&source=search_result [Consultado 23/03/10]
 28. Frank JW, Reed DM, Grove JS, Benfante R. Will lowering population levels of serum cholesterol affect total mortality? Expectations from the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol*. 1992 Apr;45(4):333-46.
 29. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration, Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.

30. Tuikkala et al. Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: a six-year follow-up. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 2010; 28: 121-7.
31. Gervas J., Pérez Fernández M. Uso y abuso del poder médico para definir enfermedad y factor de riesgo, en relación con la prevención cuaternaria *Gac Sanit.* 2006;20(Supl 3):66-71
32. Brugts JJ et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376
33. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the Odds Ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA.* 1998; 280:1690-1.