

Las hiperlipemias y la prevención primaria de la cardiopatía isquémica

Juan Gérvas^a y Mercedes Pérez Fernández^b

Médicos generales. Equipo CESCA. Madrid. ^aÁrea 5. ^bÁrea 4. INSALUD. Madrid.

hiperlipemia, programas de prevención, cardiopatía isquémica, ensayos clínicos

Diversos grupos profesionales han propuesto esquemas terapéuticos, dietéticos y farmacológicos para el tratamiento de la hipercolesterolemia, valorando tanto las cifras de lípidos en sangre como otros factores de riesgo¹⁻⁵. Dichas «recomendaciones» aceptan la asociación entre las concentraciones altas en sangre de lípidos (medidas fundamentalmente a través de la determinación del colesterol plasmático y sus fracciones) y la mayor incidencia de aterosclerosis y de cardiopatía isquémica, lo que parece indudable⁶.

Si aceptamos que la hipercolesterolemia es un factor asociado a la cardiopatía isquémica (aunque sabemos poco acerca de dicha enfermedad y de su historia natural⁷) no hay por qué aceptar automáticamente el corolario natural de este principio fundamental en la hipótesis lipídica: que se puede reducir tanto la incidencia de cardiopatía isquémica, como de la mortalidad consecuente, a través de la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol⁶. Las dudas se centran en la eficacia de la prevención primaria; es decir, en la capacidad de lograr un efecto beneficioso en aquellos pacientes que no presentan cardiopatía isquémica cuando se demuestran concentraciones altas de colesterol en su sangre^{5,8}; sólo muy recientemente, en 1995, se ha logrado demostrar en un ensayo clínico, en varones escoceses de 45 a 64 años, el beneficio del tratamiento preventivo con pravastatina⁹. Acerca de la prevención secundaria hay cada vez menos dudas^{6,8,10-12}: el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con isquemia cardíaca parece disminuir claramente su mortalidad cardíaca y total.

Sin embargo, en España la actitud casi general de los médicos clínicos, y de los autores de artículos científicos, es la aceptación como axioma de la eficacia de la prevención primaria de la cardiopatía isquémica a través del tratamiento de la hipercolesterolemia, bien modificando la dieta bien con terapéutica farmacológica¹³⁻¹⁵. Esta actitud conlleva el tipo más importante de ineficiencia, según señaló Cochrane¹⁶, pues combina la ineficiencia de dos actitudes irracionales: el empleo de tratamientos ineficaces y el uso de tratamientos eficaces en situaciones en las que no deberían utilizarse. En la situación actual española, de control de calidad de prescripción farmacéutica de los médicos generales a través de los perfiles de uso de medicamentos de «utilidad terapéutica baja», se potencia el riesgo de ineficiencia por utilización irracional de tratamientos eficaces¹⁷; entre ellos, el de los fármacos hipolipemiantes en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica. Hay bibliografía española sobre esta ineficiencia¹⁸⁻²⁰, pero ha tenido poco impacto en la práctica clínica.

El objetivo de esta revisión es valorar la evidencia científica respecto a la prevención primaria de la cardiopatía isquémica mediante el tratamiento dietético o farmacológico de pacientes con hipercolesterolemia poligénica. El énfasis se pone en las revisiones y los resultados heterodoxos publicados en revistas de primera línea.

De los ensayos clínicos a la consulta médica

Los ensayos clínicos no son la única técnica válida en investigación médica, pero es la más satisfactoria¹⁶. Por ello, cada vez tienen más impacto los resultados de los ensayos clínicos, y de los metaanálisis que los agrupan, en la práctica médica. Existen, sin embargo, algunos problemas específicos en la transmisión del conocimiento generado por los ensayos clínicos, asumiendo que el médico «científico» esté al corriente de ellos. Consideraremos cinco problemas, aplicados al campo de la prevención primaria de la cardiopatía isquémica mediante el tratamiento de la hipercolesterolemia: 1) la citación selectiva de los distintos ensayos clínicos; 2) el uso de los resultados en el paciente concreto que consulta hoy día; 3) el sentido clínico de los resultados; 4) el beneficio esperable para el paciente, y 5) la presión de la industria farmacéutica.

Citación selectiva de los distintos ensayos clínicos

Los autores de artículos científicos pueden modificar el abordaje de un problema si seleccionan sesgadamente la bibliografía citada y si, de manera global, condenan al ostracismo los ensayos clínicos cuyos resultados son adversos para la hipótesis que se defiende. Aunque la ciencia parece neutral y fría, detrás de cada artículo existen corazones e intereses, generalmente honrados pero nunca ajenos a las corrientes mayoritarias y a las modas (que también las hay en el mundo científico)²¹. Pueden excluirse así, con el calificativo de «ensayos clínicos atípicos», aquellos cuyos resultados hacen que el metaanálisis demuestre una mayor mortalidad en el grupo experimental/de intervención, tratado con fármacos hipolipemiantes¹³.

El clásico trabajo de Ravnskov²², acerca de la citación sesgada de los ensayos clínicos sobre la prevención primaria de la cardiopatía isquémica a través del tratamiento de la hipercolesterolemia, demuestra la parcialidad de los científicos. Por ejemplo, 2 artículos publicados en la misma revista, JAMA, aproximadamente en la misma época^{23,24}, recibieron muy distinto eco: el ensayo clínico con resultados favorables para el tratamiento preventivo²³ fue citado en los siguientes cuatro años 109, 121, 202 y 180 veces; el ensayo clínico con resultados contrarios²⁴ fue citado, respectivamente, 6, 5, 3 y una vez. Ello se repite para los 22 ensayos clínicos revisados por Ravnskov y le permite concluir que la citación sesgada es el soporte de la evidencia del éxito de la prevención primaria de la cardiopatía isquémica mediante el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Correspondencia: Dr. J. Gérvas.
Equipo CESCA. General Moscardó, 7. 28020 Madrid.

Manuscrito aceptado el 22-2-1997

Med Clin (Barc) 1997; 109: 549-552

Uso de los resultados en el paciente concreto que consulta hoy día

Los resultados de los ensayos clínicos no pueden trasladarse sin más al paciente concreto que atiende el médico al día siguiente de su publicación. Un ensayo clínico demuestra, como mucho, la eficacia de un tratamiento en las instituciones y en el grupo de pacientes estudiado. Su eficacia en otras poblaciones similares, y en la población que atiende un médico, es más dudosa, especialmente cuando existe contradicción entre los resultados de distintos ensayos clínicos de similar calidad científica, como sucede respecto a la prevención primaria de la cardiopatía isquémica a través del tratamiento de la hipercolesterolemia²². Y, sobre todo, cuando se ha demostrado que las mismas cifras de colesterol se asocian a mayor incidencia de cardiopatías en los países anglosajones y nórdicos que en los países mediterráneos²⁵, lo que conlleva que las tablas de Framingham pierdan su utilidad como instrumento predictivo en estos últimos países²⁶.

Por supuesto, un paciente individual no puede experimentar una reducción de la mortalidad en un 40%, o tener un 20% de supervivencia mayor. Así, el clínico científico trasladará con prudencia los resultados de los ensayos clínicos a su práctica diaria, sólo cuando los resultados sean congruentes en distintas instituciones y grupos poblacionales. En último término, los tratamientos sugeridos deben emplearse sólo en los pacientes que tengan mayor riesgo de un mal resultado sin tratamiento y que, al tiempo, tengan poca probabilidad de empeoramiento con el tratamiento²⁷. No son candidatos todos, aun padeciendo afecciones similares y perteneciendo a grupos comparables, ya que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son heterogéneos en muchos aspectos no estudiados y no tienen el mismo riesgo absoluto de un mal resultado sin tratamiento. Además, los pacientes incluidos en los ensayos clínicos suelen ser una selección muy restringida de los pacientes que visita un médico en su consulta, excluyéndose habitualmente pacientes con polipatología, con insuficiencia hepática y/o renal, mujeres, niños o ancianos, entre otros. En el caso concreto de la prevención primaria de la cardiopatía isquémica a través del tratamiento de la hipercolesterolemia deberían considerarse el sexo y la coexistencia de tabaquismo, diabetes, hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda²⁸.

Sentido clínico de los resultados

Los resultados de los ensayos clínicos se presentan muchas veces de forma sesgada, lo que en algún caso concreto de hipolipemiente ha merecido la reprobación internacional^{29,30}. Con frecuencia se abusa del riesgo relativo, siempre más impresionante, y de lo «estadísticamente significativo», que clínicamente puede ser irrelevante. Con ello, los médicos se forman una impresión falsa, que es potenciada en los anuncios basados en los ensayos clínicos favorables³¹.

Como medida clínicamente entendible se ha propuesto «el número necesario de pacientes a tratar para evitar un acontecimiento o resultado indeseable»^{32,33}. También se ha propuesto el número de toneladas a administrar para evitar un acontecimiento, que es, para evitar una muerte por isquemia cardíaca, de 10,3 toneladas para la colestiramina³¹. Sin ironía, el número de personas a tratar tiene sentido para el clínico, que entiende bien que hay que tratar durante 3 años a 17 hipertensos sin lesión de órganos diana para evitar una muerte por ictus, y tan sólo a siete si hay lesión previa de los órganos diana, o que hay que tratar a 77 pacientes varones hiperlipémicos de 40 a 55 años durante

TABLA 1

Número necesario de pacientes a tratar para evitar un acontecimiento o resultado indeseado^{27,32}

Enfermedad/actividad	Resultado a evitar	Pacientes a tratar
Hipertensión		
1. Sin lesión de órganos diana	Muerte, ictus, infarto de miocardio	17-3 años
2. Con lesión de órganos diana		7-3 años
Ataque isquémico transitorio cerebral (uso de aspirina)	Muerte, ictus	6-5 años
Inmunización, hepatitis B		
1. Población general	Hepatitis	200
2. Homosexuales varones		8
Cáncer de mama (cribado de mujeres de 50 a 74 años)	Muerte por cáncer de mama	1,592, durante 7 años
Hipercolesterolemia (gemfibrocilo)	Infarto de miocardio no mortal	77-5 años

TABLA 2

Distintas formas de presentación de los resultados del mismo ensayo clínico (Helsinki Heart Study)

1. Los resultados demuestran un descenso relativo del 26% en la incidencia de infartos de miocardio mortales. La diferencia no es estadísticamente significativa. Los intervalos de confianza al 95% varían entre un 74% de disminución relativa y un 114% de aumento relativo de la incidencia
2. Los resultados demuestran un descenso relativo del 34% en la incidencia de infartos de miocardio mortales y no mortales. La disminución es estadísticamente significativa. Los intervalos de confianza al 95% varían entre el 55% y el 9% de disminución relativa de la incidencia
3. Los resultados demuestran un aumento relativo del 5,7% en la incidencia de la mortalidad global. El aumento no es estadísticamente significativo. Los intervalos de confianza al 95% varían entre un 31% de disminución relativa y un aumento relativo del 59% de la mortalidad global
4. Los resultados demuestran un descenso del 0,1% en la incidencia de infartos de miocardio mortales. La disminución no es estadísticamente significativa. Los intervalos de confianza al 95% varían entre una disminución del 0,5% y un aumento del 0,3% de la incidencia
5. Los resultados demuestran un descenso del 1,4% en la incidencia de infartos mortales y no mortales. La disminución es estadísticamente significativa. Los intervalos de confianza al 95% varían entre el 9 y el 2,5% de disminución de la incidencia
6. Los resultados demuestran que hay que tratar a 77 pacientes varones de 40 a 55 años, con hipercolesterolemia, durante 5 años, para evitar un infarto de miocardio no mortal

Tomada de Naylor CD et al³¹. En el Helsinki Heart Study se trató con gemfibrocilo a varones de 40 a 55 años, durante 5 años. El grupo de intervención incluyó 2.051 pacientes dislipémicos; tuvo 45 muertes (14 por isquemia de miocardio) y 42 casos de infartos de miocardio no mortales. El grupo control incluyó 2.030 pacientes dislipémicos; tuvo 42 muertes (19 por isquemia de miocardio) y 65 casos de infarto de miocardio no mortales.

5 años seguidos para evitar un infarto de miocardio no mortal^{31,32} (tabla 1). El número necesario de pacientes a tratar es el recíproco del riesgo absoluto; por ello, disminuye la sobrealoración de los efectos beneficiosos potenciales que transmite el riesgo relativo³³. No es fácil expresar con claridad los resultados de los ensayos clínicos³⁴, como se demuestra en el ejemplo recogido en la tabla 2, con datos del Helsinki Heart Study^{31,35}.

Beneficio esperable para el paciente (y la sociedad)

El tratamiento preventivo de la hipercolesterolemia con fármacos hipolipemiantes se ha asociado a mayor mortalidad global del grupo tratado, como se demostró en el metaanálisis de 35 ensayos clínicos³⁶, con excepción del ensayo clínico con pravastatina⁹. El riesgo de muerte es mayor cuanto menor es la concentración inicial de colesterol. Uno de los resultados más notables del ensayo clínico con pravasta-

tina en varones escoceses de 45 a 64 años fue la ausencia de dicho riesgo⁹.

Las bajas concentraciones de colesterol se asocian a mayor mortalidad, incluso sin tratamiento hipolipemiante³⁷; las causas son varias, desde el aumento de la incidencia del ictus al de cáncer. En los pacientes hipertensos es especialmente importante el aumento de los ictus con las concentraciones bajas de colesterol^{38,39}. Por todo ello, lo recomendado es tratar sólo a los pacientes de alto riesgo, como varones con historia de isquemia cardíaca, o de hipertensión con valores altos de colesterol^{28,40,41}.

La dificultad con el tratamiento preventivo primario es que casi siempre se ha elegido como medida del éxito de las intervenciones, dietéticas o farmacológicas, el resultado intermedio del descenso en las concentraciones de colesterol³⁶, y no el verdadero resultado: la disminución de la incidencia de cardiopatía isquémica y de la mortalidad causada por ésta y por otras causas³⁶. Además, si fuese eficaz, la siempre citada reducción de un 2% de la mortalidad por cada 1% de disminución de la colesterolemia podría necesitar mantenerse durante 10-20 años seguidos de la vida de los pacientes para transformarse en realidad⁴². Y, desde luego, no todos los pacientes con hipercolesterolemia desarrollarán aterosclerosis y cardiopatía isquémica, sin que sepamos el porqué^{7,43}. Respecto a las mujeres, los datos son todavía menos concluyentes que en los varones^{41,43-45}, lo que hace más dudosa cualquier intervención en ellas, como en niños y ancianos de ambos sexos.

La hipercolesterolemia se asocia a una mayor incidencia de cardiopatía isquémica, junto con otros factores como tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes, cuyo control debe ser prioritario^{7,18,28,40,41}. Suponiendo que la prevención primaria tuviera alguna eficacia, el aumento de expectativa de vida para los individuos con sólo hipercolesterolemia sería, teóricamente, de 3 días a 3 meses si una dieta hipolipemiante de por vida rebajase la hipercolesterolemia un 3% o un 20%, respectivamente. La ganancia sería mayor para pacientes hipercolesterolémicos de alto riesgo, por hipertensión y tabaquismo concomitante⁴⁶.

El verdadero problema es que no se ha demostrado la eficacia del tratamiento dietético⁴² (y que se ha demostrado el aumento de mortalidad con el tratamiento farmacológico^{22,31,36}), con la excepción de un ensayo clínico con pravastatina en varones escoceses de 45 a 64 años⁹. En su revisión sobre la eficacia de las dietas hipolipemiantes, Rosser⁴² demuestra que disminuyen la colesterolemia en alrededor de un 13% cuando el estudio se lleva a cabo en una institución cerrada (hospital y manicomio), y un 3-4% cuando el estudio se realiza en una institución abierta o en la comunidad. En ambos casos, la repercusión en la incidencia de cardiopatía isquémica y en su mortalidad y en la mortalidad general es nula. Y ello a costa de etiquetar a pacientes como «de riesgo cardiovascular», sin saber muy bien qué repercusión tiene en la vida de los pacientes dicha etiqueta^{41,42}. Puesto que no se han estudiado los efectos a largo plazo de la clasificación de un paciente como «de riesgo», parece imprudente, según criterios clínicos y éticos, aplicar dicha etiqueta al 97,8% de los varones y al 88,4% de las mujeres en edad laboral, y pretender justificar este intervencionismo con un supuesto «período de latencia» en la evolución de la mortalidad cardiovascular en España⁴⁷, en contra de la evidencia que demuestra una disminución sostenida de ésta⁴⁸. Esta actitud intervencionista impregna, también, muchos protocolos en atención primaria. El resultado final no es sólo un problema ético y clínico, sino también económico y social, por el despilfarro de recursos²⁶.

Así, se ha estimado que el coste por muerte evitada y 5 años de intervención siguiendo el protocolo de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Barcelona es de 1.189 millones de pesetas⁴⁹: un precio socialmente insostenible. Este precio monetario habría que sumarlo a la «alarma social» que se ha creado con el problema del colesterol, cuya repercusión en la vida diaria de los españoles es difícilmente calculable, pero evidente.

La presión de la industria farmacéutica

En un mercado con gran competencia, como es el de los países desarrollados, la industria farmacéutica puede tratar de obtener un aumento de ventas a través de métodos de promoción⁵⁰ que pueden llegar a ser polémicos si no se respeta la legislación vigente⁵¹⁻⁵³.

En muchos casos, la promoción de fármacos se basa en los resultados de los ensayos clínicos presentados en su perspectiva más llamativa y espectacular del riesgo relativo, como se ha hecho en algún caso concreto³¹. En otros muchos casos, la promoción no menciona todas las cautelas en la selección de pacientes a tratar^{28,36}, lo que explica la prescripción ineficiente (y peligrosa) de los hipolipemiantes en la prevención primaria, tanto en varones como, especialmente, en mujeres y ancianos; además, la promoción farmacéutica soslaya las alternativas en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica, como el control de la hipertensión y de la diabetes, el consejo sobre el tabaquismo y otros^{18,28}. A ello no son ajenos los múltiples «consensos», que introducen criterios de difícil justificación científica^{18,54}. Naturalmente, la promoción de los ensayos clínicos podría tener relación con el sesgo en la citación de los estudios previos cuyos resultados se oponen a la corriente comúnmente admitida²². En la misma línea se inscribe el «fenómeno Utah», de difusión de los resultados en periódicos y televisiones, antes de pasar por el tamiz de la revisión en las revistas científicas⁵⁵.

Conclusión

La prevención primaria de la cardiopatía isquémica a través del control de la hiperlipemia no tiene fundamento científico (excepto, quizá, en varones escoceses de 45 a 64 años), y es un problema sometido a discusión, tanto por sus aspectos científicos como por los clínicos, éticos, económicos y sociales.

Las dietas hipolipemiantes carecen de efecto sobre la incidencia de la cardiopatía isquémica y sobre la mortalidad consiguiente, así como sobre la mortalidad global. Lo lógico, por saludable, es aconsejar a los pacientes una dieta sana, tipo dieta mediterránea, con abundancia de legumbres, pescado, verduras, hortalizas, frutas, aceite de oliva, y, si son bebedores, vino en cantidades moderadas, evitando crear alarma social y angustia personal. La dieta y, quizá, la estructura social propia de los países mediterráneos contribuyen a crear un estilo de vida que disminuye la incidencia de la cardiopatía isquémica, a valores similares de hipercolesterolemia en poblaciones de países anglosajones y nórdicos²⁵.

Los medicamentos hipolipemiantes, empleados en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica a través del tratamiento de la hipercolesterolemia, no disminuyen ni la incidencia de cardiopatía isquémica ni su mortalidad, y aumentan la mortalidad global, con la excepción demostrada en un solo ensayo clínico de la pravastatina en varones escoceses de 45 a 64 años⁹. Los beneficios esperados de la mayoría de los tratamientos hipolipemiantes no compensan

los costes que conllevan, tanto en vidas y en dinero como en disminución de la calidad de vida y presentación de efectos adversos.

Se necesita más investigación para lograr entender la cardiopatía isquémica, de la que sabemos poco⁷.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consenso para el control de la colesterinemia en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.
2. Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 113-156.
3. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3.015-3.023.
4. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6: 62-102.
5. Sociedad Española de Arteriosclerosis y Sociedad Española de Cardiología. Evidencias clínico-experimentales y recomendaciones para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con cardiopatía isquémica. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6: 103-111.
6. Oliver M, Poole-Wilson P, Shepherd J, Tikkanen M. Lower patients' cholesterol now. Trial evidence shows clear benefits from secondary prevention. *Br Med J* 1995; 310: 1.280-1.281.
7. Skrabanek P, McCormick J. Sofismas y desatinos en Medicina. Barcelona: Doyma, 1992.
8. Havel RJ, Rapaport E. Management of primary hyperlipidemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.491-1.498.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.301-1.307.
10. Alexander W. Lowering cholesterol does pay off. *Patient Care* 1994; 29: 23.
11. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1.383-1.389.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345: 1.274-1.275.
13. Plans P, Rovira J. Estudio coste-efectividad de los tratamientos farmacológicos hipolipemiantes. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 327-333.
14. Gil VF, Buhigués F, Pedrera V, Medina E, Tevar A, Quirce F et al. Importancia de la determinación del colesterol en la valoración del riesgo coronario en la práctica clínica. *Aten Primaria* 1995; 16: 254-260.
15. Brea AJ, Villar MA, Mosquera JD, Ramírez MV. Opiniones de los médicos de atención primaria de La Rioja sobre el tratamiento de las hiperlipidemias. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 409-413.
16. Cochrane AL. Eficacia y eficiencia. Reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios. Barcelona: Salvat, 1985.
17. Saura J. Indicadores de calidad de la prescripción: el índice UTB, ¿un indicador inadecuado para la atención primaria? *Jano* 1995; 49: 576.
18. Antoñanzas A, Castillo M, Esteban MC, Estebanell MP, García-Pellicer MP, Ostale MA. Diferencias de criterio entre cinco consensos sobre colesterol. *MEDIFAM* 1992; 2: 85-90.
19. Corral C. Prevención primaria de la cardiopatía isquémica. ¿Cuál es el lugar de la intervención farmacológica? *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 388-393.
20. Balaguer I. Colesterol: más allá de los consensos. *Jano* 1993; 44: 151-157.
21. Dixon AS. The evolution of clinical policies. *Med Care* 1990; 28: 201-220.
22. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *Br Med J* 1992; 305: 15-19.
23. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary prevention trials results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
24. Miettinen T, A Huttunen JK, Naukkarinen V. Multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. Risk factor changes, incidence and mortality. *JAMA* 1985; 254: 2.097-2.103.
25. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis CH et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease in different cultures. Twenty-five years follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274: 131-136.
26. Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering in prevention of coronary heart disease [carta]. *Lancet* 1996; 347: 468-469.
27. Rothwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients? *Lancet* 1995; 345: 1.616-1.619.
28. Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1.467-1.471.
29. McCormick J. Gemfibrozil and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1.274.
30. Brett AS. Treating hypercholesterolemia. How should practicing physicians interpret the published data for patients? *N Engl J Med* 1989; 321: 676-680.
31. Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the method of reporting trials results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992; 117: 916-921.
32. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1.728-1.733.
33. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J* 1995; 310: 452-454.
34. Hopkins A. Measuring the quality of medical care. Londres: Royal College of Physicians of London, 1990.
35. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapata K, Heinonen OP, Heinsalmi P et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641-651.
36. Smith GD, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *Br Med J* 1993; 306: 1.367-1.373.
37. 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; 45: 333-346.
38. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *Br Med J* 1994; 308: 373-379.
39. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910.
40. Field K, Throgood M, Silagy C, Normand C, O'Neill C, Muir J. Strategies for reducing coronary risk factors in primary care: which is most cost effective? *Br Med J* 1995; 310: 1.109-1.112.
41. Kristiansen IS, Eggen AE, Thelle DS. Cost effectiveness of incremental programmes for lowering serum cholesterol concentration: is individual intervention worth while? *Br Med J* 1991; 302: 1.119-1.122.
42. Rosser WW. Advising patients about low-fat diets. *Can Fam Physician* 1993; 39: 75-80.
43. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. Future directions. *JAMA* 1990; 264: 3.053-3.059.
44. Rich-Edwards JW, Manson JE, Henneken CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.758-1.766.
45. Russell LB. Educated guesses. Making policy about medical screening tests. Berkeley: University of California Press, 1994.
46. Taylor WC, Pass TM, Shepard DS, Komaroff AL. Cholesterol reduction and life expectancy: a model incorporating multiple risk factors. *Ann Intern Med* 1987; 106: 605-614.
47. Martínez MA, Bueno A, Fernández MA, García M, Delgado M, Gálvez R. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en población laboral. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 321-326.
48. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Graciani A, Hernández Vacino R, Rey J. Trends in ischaemic heart disease mortality and its determinants in Spain, 1940-1988. *Eur J Public Health* 1995; 5: 50-55.
49. Calero S. Estudio coste-efectividad del tratamiento hipolipemiente en el Sector Sanitario de Sabadell. En: Máster Economía de la Salud i Gestió Sanitària. Barcelona: Universitat de Barcelona, 1995; 21-25.
50. Kessler DA, Rose JL, Temple RJ, Schapiro R, Griffin JP. Therapeutic-class wars. Drug promotion in a competitive marketplace. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.350-1.353.
51. Olalla JF, Gervas J. Relaciones entre la industria farmacéutica y los profesionales sanitarios. *Gac Sanit* 1989; 3: 389-391.
52. Camí J. Promoción de medicamentos, promoción científica y conflicto de intereses. A propósito del Real Decreto 1416/1994, por el que se regula la publicidad de medicamentos. *Gac Sanit* 1995; 9: 273-275.
53. Hays TM, Alley LA, Harding KJ, Owen PA. Continuing education for general practice and the role of the pharmaceutical industry. *Br J Gen Practice* 1990; 40: 510-512.
54. Sheldon TA, Smith GD. Consensus conferences as drug promotion. *Lancet* 1993; 341: 100-102.
55. Clavero J. La investigación bajo sospecha. *Quadern CAPS* 1991; 15: 55-64.