

PREGUNTA CLÍNICA N° 17

¿ESTA INDICADO EL TRATAMIENTO COMBINADO DE ESTATINAS CON OTRO FÁRMACO EN PACIENTES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO O EN PREVENCIÓN SECUNDARIA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Prevención primaria de RCV alto o prevención secundaria
Intervención	Estatinas
Comparación	Estatinas más otro fármaco hipolipemiante
Resultados	Mortalidad total y CV, eventos cardiovasculares, efectos secundarios
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA

2. Introducción.

Estas son las recomendaciones de la versión anterior de la guía (1) en relación al tratamiento combinado de fármacos hipolipemiantes:

- En los pacientes en los que es necesaria la combinación de 2 fármacos se pueden asociar estatinas y resinas de intercambio iónico en dosis bajas y en caso de intolerancia a las mismas, ezetimiba.
- Cuando sea necesaria la combinación de estatinas con fibratos, se recomienda la utilización de fenofibrato
- Se valorará el tratamiento combinado en :
 - Hipercolesterolemias familiares en los que no se consiguen controles adecuados con un fármaco.
 - Circunstancialmente, en pacientes con hiperlipidemias mixtas de origen familiar

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	<p>Se considera que la evidencia que existe para recomendar en prevención primaria la combinación de estatinas con un fibrato, resina o ácido nicotínico es insuficiente.</p> <p>Además, la combinación de la estatina con fibrato se puede asociar con un aumento del riesgo de efectos adversos, en particular la combinación de gemfibrozilo con una estatina.</p> <p>Las ventajas potenciales de la combinación de fármacos de diferentes tipos no pueden asumirse puesto que no hay datos sobre los resultados cardiovasculares en relación a</p>		

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 17.

	<p>ninguna de las combinaciones para en el manejo de los lípidos.</p> <p>Hay una mayor tendencia de efectos adversos cuando las estatinas se combinan con fibratos u otros fármacos, particularmente cuando las estatinas son utilizadas a mayores dosis.</p>		
--	---	--	--

Resumen GPC Base:

No recomienda el tratamiento combinado ni en prevención primaria ni en prevención secundaria por no existir estudios que hayan demostrado su eficacia, y en cambio está clara la existencia de mayor número de efectos secundarios.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión:

Precisa actualización.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. (solo si es necesario)

Criterios selección estudios	ECA o Cohortes prospectivas
Período de búsqueda	2008-2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

** Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaache R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 17.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios y valoración de calidad).

4.1. Tabla de estudios

Bibliografía: Sharma M, Ansari MT, Soares-Weiser K, Abou-setta AM, Ooi TC, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D. Comparative Effectiveness of Lipid-Modifying Agents. Comparative Effectiveness Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under contract No. 290-02-0021.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2009 (2).

Comparación 1: Ezetimiba+estatina vs estatinas en pacientes que requieren tratamiento intensivo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total (seguimiento (6-24 semanas))												
14 ¹	ECA	serios ^{1,2}	serios ²	serios ²	serios ³	ninguna	6/3122 (0,2%)	9/3153 (0,3%)	OR 0,61 (0,22-1,71)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 2 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad vascular (media de seguimiento 96 semanas)												
1	ECA	serios ⁴	no serios	serios ⁴	serios ⁴	sesgos ⁴	2/357 (0,6%)	1/363 (0,3%)	OR 1,98 (0,21-19,14)	3 más por 1000 (de 2 menos a 51 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Comparación 2: Fenofibrato+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total (18 meses de seguimiento)												
1	ECA	muy serios ⁵	no seria	no seria	muy seria ⁵	sesgos	1/113 (0,9%)	1/53 (1,9%)	OR 0,46 (0,03-7,57)	11 menos por 1000 (de 18 menos a 109 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Comparación 3: Niacina+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total (52 semanas de seguimiento)												
1	ECA	muy serios ⁶	no serias	serias ⁶	muy seria ⁶	sesgos ⁶	2/78 (2,6%)	1/71 (1,4%)	OR 1,84 (0,16-20,76)	11 más por 1000 (de 12 menos a 215 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad vascular (seguimiento de 12 semanas)												

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 17.

1	ECA	muy serios ⁷	no serias	serias ⁷	muy seria ⁸	sesgos ⁷	0/27 (0%)	0/27 (0%)	-	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
---	-----	-------------------------	-----------	---------------------	------------------------	---------------------	-----------	-----------	---	---	------------------	---------

¹En 7 estudios no se registraron muertes

²Un estudio a largo plazo y 13 a corto plazo comparando estatinas y dosis distintas; el funnel plot no muestra asimetría. 6 EC demuestran OSA, 4 apropiado doble ciego y uno análisis por intención de tratar

³Intervalos de confianza anchos tanto en los estudios individuales como en la agrupación de datos

⁴Un estudio de 96 semanas de duración que compara la misma dosis de estatinas en ambas ramas. Adecuada OSA y 3 muertes de origen vascular. No refieren doble ciego ni análisis por intención de tratar

⁵Único estudio con poco clara OSA, no referido análisis por intención de tratar, corto y escasos eventos. Todos los pacientes tenían DM.

⁶Único estudio con mezcla de estatinas en ambas ramas, con OSA y doble ciego. No refieren análisis por intención de tratar

⁷Único estudio comparando mezcla de estatinas en ambas ramas OSA y doble ciego no clara. No refiere análisis por intención de tratar, poco tiempo de seguimiento y suceden ninguna muerte

⁸Intervalo de confianza ancho

4.2. Resumen de la evidencia.

Los revisores de la guía publicada en el 2007 han planteado un cambio en esta pregunta ya que se pretende resolver la cuestión sobre si las combinaciones de fármacos hipolipemiantes disminuyen los eventos cardiovasculares en pacientes con riesgo cardiovascular alto (pacientes en prevención secundaria o con un riesgo a 10 años >20%). La RS incluida (2) responde exactamente a dicha pregunta. Otra decisión importante que se ha tomado al revisar este aspecto consiste en centrarnos tan solo en los resultados sobre las medidas clínicas que garanticen la utilidad real para los pacientes de los tratamientos considerados.

Los autores de la RS (2) encuentran que la mayoría de los estudios son de baja calidad para los resultados clínicos, comparan dosis similares de estatinas en combinación o en monoterapia y están focalizados en variables subrogadas durante un corto periodo de tiempo. Incluyen también estudios no aleatorizados con seguimiento superior a 24 semanas cuyos resultados incluían variables de resultado orientadas al paciente.

Estos fueron los resultados en cuanto a la RS de ECA:

• Mortalidad

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni en 3 ECAs (2 con ezetimiba y 1 con fibratos) que comparan el tratamiento combinado frente a altas dosis de estatinas sin encontrar diferencias. En los pacientes de nuestro interés, es decir de alto RCV, la combinación de 14 ECA de pacientes de alto RCV en los que las dosis de estatinas están mezcladas y que se comparan con tratamiento combinado con ezetimiba no encuentran diferencias estadísticamente significativas con un OR de 0,61 (0,22-1,71) para la mortalidad total y de 1,98 (0,21-19,14) para la mortalidad vascular. Lo mismo sucede con los fibratos en los que único estudio con fenofibrato que no demuestra efecto sobre la mortalidad total con un OR de 0,46 (0,03-7,57). Estudios realizados con secuestradores de los ácidos biliares o ácidos ω 3 en población de diferente RCV tampoco encuentran diferencias en mortalidad de la combinación de tratamiento frente a las estatinas en monoterapia.

• Otros resultados clínicos

La RS no presenta los datos completos de otros resultados críticos para permitirnos completar la tabla de GRADE pero sí los suficientes para poder presentar sus datos, lo que hacemos a continuación.

No encuentran estudios que comparen dosis altas de estatinas frente a tratamiento combinado con resultados como IAM, ACVA, ICT o revascularización. En estudios con combinaciones de dosis estándar de estatinas con ezetimiba, fibratos, niacina o secuestradores de los ácidos biliares de duración entre 12 y 52 semanas se producen pocos eventos y no aparecen diferencias estadísticamente significativas. Así, los datos son:

○ IAM fatal

- 3 estudios con niacina (1.460 pacientes, 4 eventos): OR 2,71 (0,38-19,30)
- 2 estudios con fibratos (194 pacientes, 1 evento): OR 0,31(0,01-7,77)
- 2 estudios con niacina (229 pacientes, 2 eventos): OR 4,64 (0,08-283,78)
- 3 estudios con secuestradores de los ácidos biliares (1 estudio, 150 pacientes): OR 0,35 (0,01-8,91)
- 2 estudios con ácidos ω 3 (18.700 pacientes, 26 eventos): OR 0,73 (0,34-1,58)

○ IAM no fatal

- 1 estudio con ácidos ω 3 (18.645 pacientes, 145 eventos): 0,75 (0,54-1,03)

○ Síndrome coronario

- 1 estudio con niacina (149 pacientes, 4 eventos): OR 0,91 (0,12-6,62)

○ Angioplastia

- 1 estudio con niacina (149 pacientes, 5 eventos): OR 3,78 (0,41-34,68)

○ ACVA total

- 1 estudio con ezetimiba (200 pacientes, 1 evento): OR 7,70 (0,15-388,20)
- 1 estudio con niacina (149 pacientes, 1 evento): OR 0,12 (0,00-6,21)
- 1 estudio con ácidos ω 3 (18645 pacientes, 328 eventos): OR 0,42 (0,10-1,87)

○ ACVA hemorrágico

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 17.

- 1 estudio con ácidos ω 3 (18645 pacientes, 88 eventos): OR 1,26 (0,83-1,91)
- ACVA isquémico
 - 1 estudio con ácidos ω 3 (18645 pacientes, 238 eventos): OR 0,93 (0,72-1,21)
- Efectos adversos

No todos los estudios los recogen y en ocasiones existe heterogeneidad que impide combinar los resultados.

- Estatina+ezetimiba vs estatina: no se detectan diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos serios (potencialmente mortales, que requieren hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, persistente o significativa discapacidad / incapacidad o una anomalía congénita o defecto de nacimiento), efectos que obligan a la suspensión del tratamiento, rabdomiolisis, elevación de AST o ALT >3 veces y/o hepatitis, mialgia, CPK>10 veces, tanto en estudios de duración superior o inferior a 24 semanas.
- Estatina+fibratos vs estatina: no se detectan diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos serios (potencialmente mortal, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, persistente o significativa discapacidad / incapacidad o una anomalía congénita o defecto de nacimiento), efectos que obligan a la suspensión del tratamiento, rabdomiolisis, elevación de AST o ALT >3 veces y/o hepatitis, mialgia, CPK>10 veces, tanto en estudios de duración superior o inferior a 24 semanas.
- Cáncer
 - Estatina+ezetimiba vs estatina: no se detectan diferencias estadísticamente significativas en estudios de duración superior a 24 semanas con un OR 3.99 (0.71-22.28).
 - Estatina+fibratos vs estatina: no hay datos.

Los resultados de medidas subrogadas como alcanzar el objetivo propuesto por el ATPIII, los niveles de LDL y HDL resultaron favorables al tratamiento combinado. Sin embargo, la medición de la aterosclerosis no encontró diferencias entre ambos grupos.

Los abandonos tempranos del tratamiento fueron más frecuentes al asociar la niacina y más pacientes desarrollaron al menos un evento adverso con la utilización de secuestradores de los ácidos biliares. No hubo diferencias en el número de rabdomiolisis ni en la adherencia al tratamiento.

Posterior a la publicación de este metanálisis se han publicado 2 ECAs uno de ellos con fibrato en pacientes con DM tipo 2 (3) y otro con niacina en pacientes con HDL bajo (4) que al no encontrar efectos estadísticamente significativos en ninguna de las variables clínicas refuerzan de manera importante las conclusiones de la RS (2).

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta N°17: ¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?

Población: Pacientes con alto riesgo cardiovascular
Intervención: Estatina + otro fármaco hipolipemiente
Comparación: Estatina
Perspectiva: Clínica

C1: Ezetimiba+estatina vs estatinas en pacientes que requieren tratamiento intensivo
 C2: Fenofibrato+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo
 C3: Niacina+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo

	Crterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																		
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>Muy baja</td></tr> <tr><td>C2</td><td>Muy baja</td></tr> <tr><td>C3</td><td>Muy baja</td></tr> </table> <p>A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja</p>	C1	Muy baja	C2	Muy baja	C3	Muy baja	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total</td> <td>MB</td> <td>MB</td> <td>MB</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad vascular</td> <td>MB</td> <td>-</td> <td>MB</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1	C2	C3	1. Mortalidad total	MB	MB	MB	2. Mortalidad vascular	MB	-	MB	<p>C1: No existen diferencias entre el tratamiento combinado o la estatina sola C2: No existen diferencias entre el tratamiento combinado o la estatina sola. C3: No existen diferencias entre el tratamiento combinado o la estatina sola.</p>	
C1	Muy baja																						
C2	Muy baja																						
C3	Muy baja																						
Desenlaces:	C1	C2	C3																				
1. Mortalidad total	MB	MB	MB																				
2. Mortalidad vascular	MB	-	MB																				
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>B<<R</td></tr> <tr><td>C2</td><td>B<<R</td></tr> <tr><td>C3</td><td>B<<R</td></tr> </table> <p>Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios</p>	C1	B<<R	C2	B<<R	C3	B<<R	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total</td> <td>P-R</td> <td>P-R</td> <td>P-R</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad vascular</td> <td>P-R</td> <td>-</td> <td>P-R</td> </tr> </tbody> </table> <p>B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos</p>	Desenlaces:	C1	C2	C3	1. Mortalidad total	P-R	P-R	P-R	2. Mortalidad vascular	P-R	-	P-R	<p>C1: Dada la ausencia de beneficio la molestia de tomarla, los costes asociados y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo son importantes para tomar la decisión C2: Dada la ausencia de beneficio la molestia de tomarla y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo son importantes para tomar la decisión</p>	
C1	B<<R																						
C2	B<<R																						
C3	B<<R																						
Desenlaces:	C1	C2	C3																				
1. Mortalidad total	P-R	P-R	P-R																				
2. Mortalidad vascular	P-R	-	P-R																				

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 17.

<p>VARIABILIDAD OPINION DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces.</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Parcialmente de acuerdo</p> <p>Parcialmente de acuerdo</p>		<p>Por la ausencia de beneficio demostrado pensamos que los pacientes desestimarán la utilización de tratamiento combinado.</p>
<p>RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son altos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>En desacuerdo</p> <p>En desacuerdo</p>	<p>Dada la ausencia de beneficio, cualquier gasto es alto.</p>	

Balance de las consecuencias:	
C-1: Ezetimiba+estatina vs estatinas	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
C-2: Fenofibrato+rosuvastatina vs estatina	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
C-3: Niacina+rosuvastatina vs estatina	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
Recomendación:	
C-1: Ezetimiba+estatina vs estatinas	No se recomienda la opción
C-2: Fenofibrato+rosuvastatina vs estatina	No se recomienda la opción
C-3: Niacina+rosuvastatina vs estatina	No se recomienda la opción

Redacción de la recomendación:
No se recomienda la utilización de tratamiento combinado de estatinas con otro hipolipemiante en pacientes en prevención secundaria o con alto RCV para disminuir eventos cardiovasculares.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:
No existen pruebas de su beneficio.
Consideraciones para la implementación:
-
Factibilidad:
Totalmente factible.
Evaluación y prioridades de investigación:
Estudios dirigidos a la población de nuestro interés con un número adecuado de pacientes y seguimiento suficientemente largo.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>Búsqueda ECA:</p> <p>Therapy/Broad[filter] AND (((("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("combined modality therapy"[MeSH Terms] OR ("combined"[All Fields] AND "modality"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combined modality therapy"[All Fields] OR ("combination"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combination therapy"[All Fields]) AND (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]))) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2008/04/01"[PDat] : "2013/03/30"[PDat])</p> <p>Búsqueda RS:</p> <p>systematic[sb] AND (statin therapy AND combination therapy AND cardiovascular risk)</p>	2008-2013
Embase (Ovid)	<p>"statins" "hmg coa reductase inhibitor" "cardiovascular" "vascular heart" "systems cardiovascular" "system cardiovascular" "organ system cardiovascular" "circulatory system" "cardiovascular systems" "cardiovascular system" "cardiovascular organ system" "cardiovascular body system" "cardiovascular structure" "combination therapy" "treatments multimodal" "treatment multimodal" "therapy combined modality" "therapies combined modality" "multimodality treatment" "multimodality therapy" "multimodal treatments" "multimodal treatment" "multimodal therapy" "modality therapy combined" "combined treatment modalities" "combined treatment" "combined modality treatment" "combined modality therapy" "combined modality therapies" "cotreatment" (human and (meta analysis or "systematic review") and randomized controlled trial and exclude medline journals and yr="2008 - 2013")</p>	2008-2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Sharma M 2009	Sí
Ginsberg HN 2010	Sí
Boden WE 2011	Sí

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 17.

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

No aplicable.

Anexo V. Bibliografía.

- (1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.2008.
- (2) Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Annals of internal medicine* 2009;151(9):622-30.
- (3) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
- (4) Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.