



APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO



José Luis Santiago Ruiz

Servicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Cualquier abordaje terapéutico de un paciente con factores de riesgo cardiovascular (CV) debe contemplar en primer lugar las medidas no farmacológicas (abandono del hábito tabáquico, dieta saludable, ejercicio físico, etc.) que, a pesar de no ser suficientes en la mayoría de

los casos, son fundamentales. En este capítulo vamos a centrarnos en las particularidades del tratamiento farmacológico en los distintos procesos que confieren mayor riesgo: Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Dislipemia (DL).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

¿Cuándo iniciar tratamiento?: todos los pacientes con presión arterial sistólica (PAS) superior o igual a 140 y/o presión arterial diastólica (PAD) superior o igual a 90 deben iniciar tratamiento. En los pacientes diabéticos o con historia de enfermedad cardiovascular o renal, clásicamente se recomendaba iniciar tratamiento con PAS \geq 130 y/o PAD \geq 85, sin embargo, no existen estudios prospectivos que avalen esta práctica. En diabéticos con estas cifras de PA, parece más apropiado decidir el inicio del tratamiento en función de la presencia o no de lesión orgánica subclínica (particularmente microalbuminuria o proteinuria).

¿Qué objetivo debemos alcanzar?: a la luz de los conocimientos disponibles en la actualidad, la recomendación es alcanzar una PAS entre 130-139 y una PAD entre 80-85.

Es posible que en pacientes diabéticos o con alto riesgo cardiovascular sea necesario un objetivo más ambicioso (PAS <130/PAD <80), no obstante esto no se ha confirmado en ensayos clínicos aleatorizados.



¿Con qué tratar?: no existen diferencias significativas en la capacidad de reducir la PA entre las principales familias de antihipertensivos, por tanto la decisión del fármaco a utilizar debe individualizarse en función del escenario clínico y de los efectos adversos.

Situaciones que favorecen la utilización de determinados fármacos:

- **Diuréticos tiazídicos:** HTA sistólica aislada, insuficiencia cardiaca (IC), HTA en raza negra.
- **Betabloqueantes:** cardiopatía isquémica, tras infarto de miocardio (IAM), insuficiencia cardiaca, taquiarritmias, glaucoma, embarazo.
- **Antagonistas del calcio (dihidropiridínicos):** HTA sistólica aislada, cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), aterosclerosis coronaria/carotídea, embarazo, HTA en raza negra.
- **Antagonistas del calcio (verapamilo/diltiazem):** cardiopatía isquémica, aterosclerosis carotídea, taquicardia supraventricular.



- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: IC, disfunción ventricular izquierda, tras IAM, nefropatía, HVI, aterosclerosis carotídea, proteinuria/microalbuminuria, fibrilación auricular, síndrome metabólico.
- **Antagonistas de los receptores de angiotensina:** IC, tras IAM, nefropatía diabética, proteinuria/microalbuminuria, HVI, fibrilación auricular, síndrome metabólico, tos inducida por IECA.
- **Inhibidor directo de la Renina:** HVI, proteinuria/microalbuminuria, ICC.

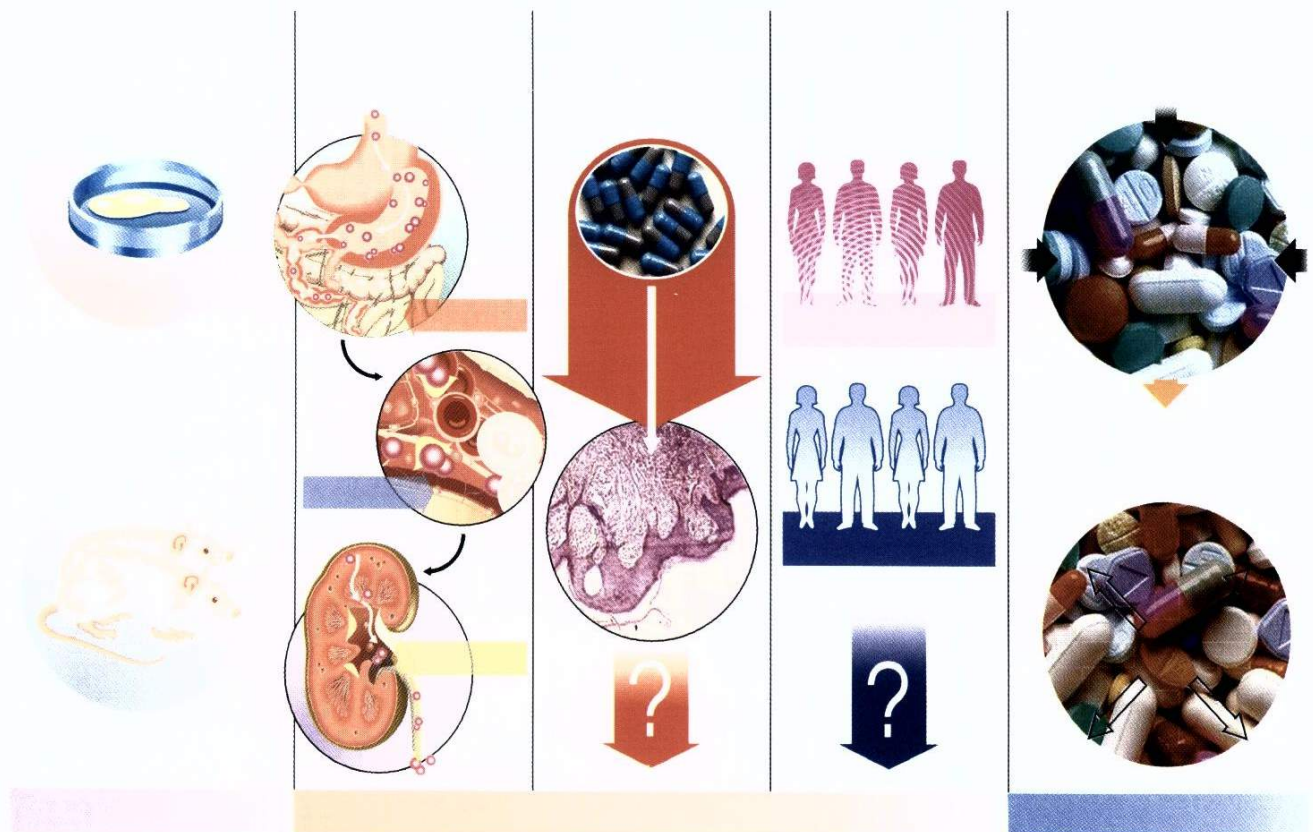
En pacientes con cifras de presión arterial muy altas (grados 2 y 3) o riesgo cardiovascular elevado es preferible iniciar el tratamiento con una combinación de dos fármacos a dosis bajas en lugar de monoterapia.

DIABETES MELLITUS

El tratamiento farmacológico debe llevarse a cabo conjuntamente con medidas generales (dieta y ejercicio). El abordaje del riesgo vascular en el diabético no sólo se centra en el control glucémico, debe englobar el resto de los factores de RV de forma estricta (HTA, hipercolesterolemia), además de la antiagregación cuando esté indicada (ver más adelante).

Centrándonos en el tratamiento hipoglucemiante, en la Diabetes tipo 1 (DM1) el tratamiento insulínico intensivo está bien establecido. Sin embargo, el control de la hiperglucemia en la Diabetes tipo 2 (DM2) ha cambiado en los últimos años con la incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico, por lo tanto, será éste el aspecto en el que centraremos la atención.

La decisión del fármaco a utilizar debe individualizarse en función del escenario clínico y de los efectos adversos





Aproximación al tratamiento

¿Cuándo iniciar tratamiento?

Desde el momento del diagnóstico de DM2 debe comen- zarse con tratamiento farmacológico a la vez que se establecen medidas dietéticas, siendo la metformina el fármaco de primera línea, salvo que exista contraindicación para el mismo, en cuyo caso podría sustituirse por una sulfonilurea, inhibidor de la DPP-IV, glinida, glitazona o incluso insulina.

Cuando no se consigue el objetivo de control metabólico (HbA1c entre 6.5 y 7.5 según edad, comorbilidades, complicaciones micro y macrovasculares avanzadas, etc.), es preciso añadir un segundo fármaco o incluso iniciar insulina.

A continuación se exponen las ventajas e inconvenientes de los distintos grupos terapéuticos que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir el segundo fármaco:

- **Sulfonilureas:** la combinación metformina-sulfonilurea es la más conocida y estudiada, de tal manera que su eficacia y seguridad están sobradamente probadas. Los principales inconvenientes son la facilidad para producir hipoglucemias y el aumento de peso. En ancianos, es preferible utilizar las de acción corta (gliclazida y glipi- zida) por conllevar un menor riesgo de hipoglucemia.
- **Metiglinidas:** similar mecanismo de acción que las sulfonilureas. La repaglinida no necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada. Quizá menor riesgo de hipoglucemias por su menor tiempo de acción, pero también producen ganancia ponderal. Coste elevado.
- **Inhibidores DPP-4:** el bajo riesgo de hipoglucemias, el efecto neutro sobre el peso y su eficacia en la reducción de la glucemia posprandial constituyen sus principales atractivos. Sin embargo, se desconoce su seguridad a largo plazo y su influencia en la evolución de la diabetes.
- **Agonistas del receptor de GLP-1:** ayudan a reducir peso y poseen un efecto favorable sobre otros factores de riesgo (hipertensión, lípidos). Precisan administración parenteral. Se desconocen sus beneficios y seguridad a largo plazo.
- **Tiazolidindionas:** pioglitazona mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular. Consiguen un control glucémico duradero. Producen aumento de peso e incrementan la incidencia de IC.
- **Insulina:** opción segura y eficaz en combinación con metformina. Cuenta con la desventaja de la administra- ción parenteral y de conllevar más hipoglucemias.

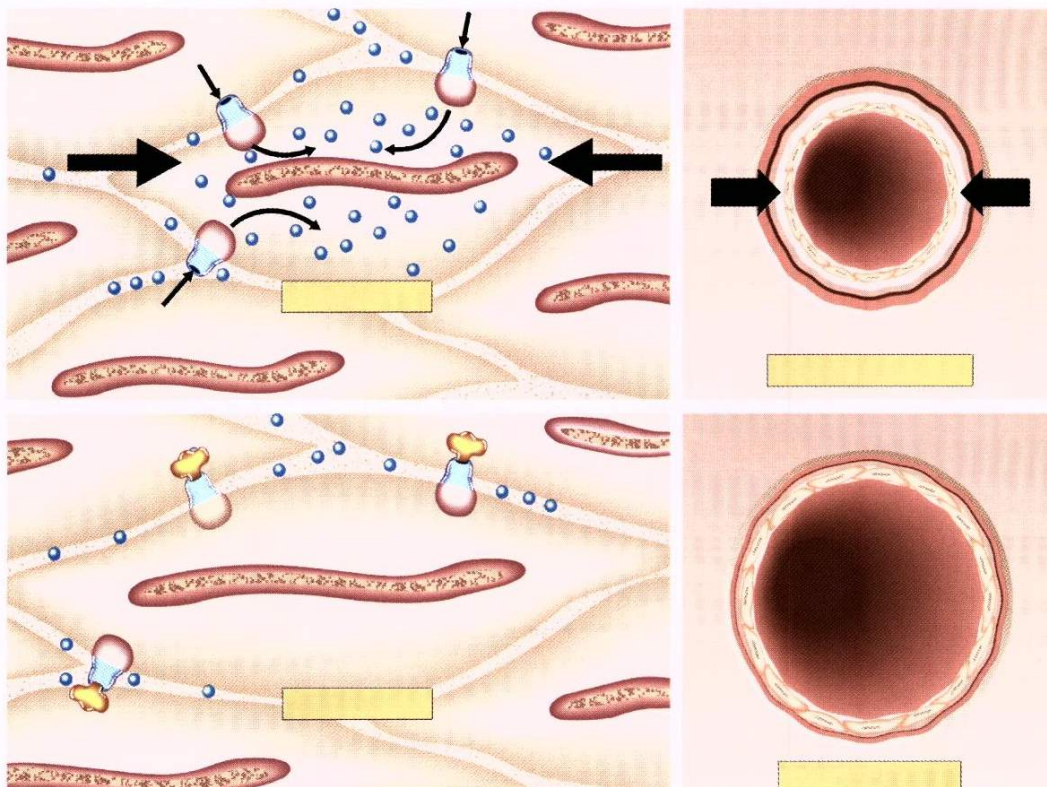


Tabla I

Categoría de riesgo	Objetivo LDL(mg/dl)	Iniciar medidas dietéticas	Iniciar tratamiento farmacológico
Riesgo alto	< 100 (opcional < 70)	≥ 100	≥ 100
Riesgo moderado-alto	< 130 (opcional < 100)	≥ 130	≥ 130
Riesgo moderado	< 130	≥ 130	≥ 160
Riesgo bajo	< 160	≥ 160	≥ 190

DISLIPEMIA

El tratamiento de la dislipemia debe comenzar siempre con un programa dietético adecuado que en ocasiones necesita ir unido desde el principio al tratamiento farmacológico. El objetivo es alcanzar una cifra de LDL colesterol (LDLc) adecuada para el riesgo cardiovascular global del paciente.

El tratamiento de la dislipemia debe comenzar siempre con un programa dietético adecuado que en ocasiones necesita ir unido desde el principio al tratamiento farmacológico

Los fármacos de elección para alcanzar el objetivo LDL son, sin lugar a dudas, las estatinas. A la hora de elegir el principio activo debemos tener en cuenta la potencia (5 mg de rosuvastatina equivalen a 10 mg de atorvastatina, 20 mg de simvastatina, 40 mg de lovastatina o pravastatina y 80 mg de fluvastatina aproximadamente) y el efecto sobre los triglicéridos (las estatinas producen una reducción del 14-33%, siendo las más potentes rosuvastatina y atorvastatina). Sólo pravastatina y simvastatina han demostrado mejoría de la supervivencia en prevención secundaria. En prevención primaria no existen estudios que hayan confirmado una disminución de la mortalidad con el uso de hipolipemiantes.

En los pacientes con cardiopatía isquémica y en los que han sufrido un ictus aterotrombótico, se aboga por comenzar tratamiento con estatinas independientemente de las cifras de LDLc.

Existen otros fármacos que pueden utilizarse cuando hay contraindicación para el uso de estatinas o bien cuando no se consigue el objetivo con aquéllas en monoterapia, como es la ezetimiba, bloqueante de la absorción de colesterol. Su indicación fundamental es la asociación con la estatina.

En las formas mixtas o en las hipertrigliceridemias, se usan el ácido nicotínico/laropirant y los fibratos (fenofibrato), asumiendo que la combinación estatinas-fibratos potencian la toxicidad muscular. Otros fármacos como los bloqueantes de la absorción de los ácidos biliares se utilizan escasamente debido a la intolerancia digestiva que provocan y a su poca potencia como hipolipomiantes. Cuando hablamos del tratamiento de la hipertrigliceridemia, debe darse preferencia al uso de fibratos si las cifras son superiores a 500 mg/dl. Cuando éstas son inferiores, se da prioridad al control de los niveles de LDL.

ANTIAGREGACIÓN

Los pacientes de alto riesgo cardiovascular podrían beneficiarse de recibir aspirina a dosis bajas como prevención primaria de eventos cardiovasculares (IAM, ictus) cuando la reducción del riesgo supera el potencial hemorrágico: Ej.: diabéticos con un riesgo de evento coronario a los 10 años superior al 10 %.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sabán-Ruiz, J. Control Global del Riesgo Cardiometabólico. La disfunción endotelial como diana preferencial. V1. Ediciones Diaz de Santos. 2009.
2. Born G, Rabelink T, Smith T. Manual clínico sobre Endotelio y Enfermedad Cardiovascular. Science Press 2001.
3. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. Testing and Clinical Relevance. Circulation 2007; 115:1285-95.
4. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción Endotelial. Actualización y futuro del óxido nítrico en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6:21A-30A.
5. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, Kiowski W, Lüscher TF, Mancia G, Natali A, Oliver JJ, Pessina TF, Rizzoni D, Rossi, GP, Salvetti A, Spieker LE, Taddei S, Webb DJ. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Review article. Journal of Hypertension 2005, 23: 233-246.
6. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. Circulation 2004; 119; III-27-III-32.
7. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. Circulation Journal 2009. 73:411-418.
8. Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial Function, Inflammation, and Prognosis in Cardiovascular Disease. Am J Med. 2003; 115(8A): 99S-106S.



Aproximación al tratamiento

9. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938-49.
10. Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belenger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-47.
11. D'Agostino R, Vasan R, Pencina M, Wolf P, Cobain M, Massaro J, Kannel W. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117:743-53.
12. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Córdón J, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:253-61.
13. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987-1003.
14. Sans A, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(5):476-85.
15. Buitrago F, Cañón L, Díaz N, Cruces E, Bravo B, Pérez I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127:368-73.
16. Gil-Guillém V, Orozco-Beltrán D, Maiques-Galán A, Aznar-Vicente J, Navarro J, et al. Concordancia de las escalas REGICOR y SCORE para la identificación del riesgo cardiovascular alto en la población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(10):1042-50.
17. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Alvarez-Salas L, Armario P, Maiques A, et al. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Aten Primaria*. 2009; 41(8):463.e1-463.e24.
18. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burrell G, Cifkova R, et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(1): e1-e49.
19. Maiques Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar? *Aten Primaria*. 2003; 32:586-9.
20. Kotseva K. Políticas preventivas globales. Estrategias a escala europea y mundial. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(9):960-70.
21. Maiques A, Brotons C, Villar F, Lobos JM, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares PAPPS del 2009. *PAPPS Actualización*. 2009: 101-14.
22. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur J Clin Invest*. 2005 Apr;35(4):236-44.
23. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, Blumenthal RS, Wasserman BA, Tsai MY, Rue T, Wong ND, Heckbert SR. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 21;56(13):1034-41.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289: 2560-72.
25. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003;139:901-6.
26. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984; 310(6):356.
27. Subodh Verma, Milan Gupta, Daniel T. Holmes, Liqin Xu, Hwee Teoh, Sunayna Gupta, Salim Yusuf, and Eva M. Lonn. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study *Eur Heart J* (2011).
28. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. -National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) - *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421.
29. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362:717-731.
30. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:860.
31. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968.
32. Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:767.
33. Henderson DC. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 23:39 [2].
34. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391-397.
35. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med*. 2009;150:474-84.
36. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1997;157(11):1170.
37. Junyent M, Gilanert R, Jarauta E, Núñez I, Coñán M, Civeira F, Pocoví M, Mallén M, Zambón D, Almagro F, Vega J, Tejedor D, Ros E. Impact of low-density lipoprotein receptor mutational class on carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2010. Feb;208(2):437-41.
38. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S62.
39. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Fiskjaer H, Froland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen M. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*. 1995; 18(4): 572.
40. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ, American Heart Association, American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115(1):114.
41. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237.
42. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391-397.
43. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1175.
44. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, de Groot P. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2245.
45. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22:1597-1604.
46. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Toftler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006.
47. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:913-9.



47. Hoffmeister HM, Jur M, Ruf-Lehmann M, Helber U, Heller W, Seipel L. Endothelial tissue-type plasminogen activator release in coronary heart disease: Transient reduction in endothelial fibrinolytic reserve in patients with unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):547.
48. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009 Nov;27(11):2121-58.
49. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007 Jun;28(12):1462-536.
50. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2009 Feb 3;119(4):530-7.
51. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008 Jun 5;358(23):2433-46.
52. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
53. 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 Jan;32(1):193-203.
54. Menéndez E, Lafita J, Artola S, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo II. *Av Diabetol.* 2010;26:331-8.
55. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004 Jul 13;110(2):227-39.
56. Jones PH, Davidson MH, Stein EA. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152.
57. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009 Mar 17;150(6):396-404.