

Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad

Dr. Walter Masson

Resumen

El uso de estatinas para reducir los niveles de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y disminuir de esta forma los eventos cardiovasculares, constituye uno de los avances en prevención cardiovascular más relevantes de las últimas décadas. La magnitud de esos cambios en el perfil de lípidos dependerá del tipo de estatina y de la dosis utilizada; las que son capaces de disminuir un 50% o más el nivel de C-LDL se denominan de alta intensidad.

En las últimas décadas, la evidencia proveniente de los grandes ensayos clínicos aleatorizados con estatinas demuestra que la disminución del colesterol reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Los primeros ensayos clínicos compararon estatinas de moderada intensidad versus placebo. Posteriormente, algunos estudios evaluaron la hipótesis de que utilizar estatinas de mayor potencia mostraría una mayor reducción de los eventos cardiovasculares en comparación con los esquemas menos intensivos. Asimismo, varias investigaciones han estudiado si el uso de las de alta intensidad impacta en la progresión de la aterosclerosis.

En esta revisión se analiza la evidencia que fundamenta las recomendaciones para el uso de estatinas de alta intensidad según las diferentes guías de práctica clínica en prevención primaria y secundaria, identificando los grupos de pacientes que más se favorecen con su indicación. Asimismo, a pesar de las recomendaciones claras de las diferentes guías, se describen los motivos por los cuales su uso en la práctica habitual es deficiente.

Palabras clave: INHIBIDORES DE HIDROXIMETILGLUTARIL-COA REDUCTASA
ALTA INTENSIDAD
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Appropriate use of high intensity statins

Summary

The use of statins to reduce the levels of cholesterol linked to low-density lipoproteins and thus decrease cardiovascular events is one of the most relevant advances in cardiovascular prevention in recent decades. The magnitude of these changes in the lipid profile will depend on the type of statin and the dose used; those that are able to decrease 50% or more low-density lipoproteins levels are called "high-intensity statins".

In recent decades, the evidence from large randomized clinical trials with statins shows that lowering cholesterol reduces cardiovascular mortality, the incidence of acute myocardial infarction and cerebrovascular accident. The first clinical trials compared moderate-intensity statins versus placebo. Subsequently, some studies hypothesized that using higher potency statins would show a greater reduction in cardiovascular events compared to less intensive regimens. Also, several trials have studied whether the use of high intensity statins impacts the progression of atherosclerosis.

In this review, the evidence that supports the recommendations for the use of high intensity statins according to the different clinical practice guidelines in primary and secondary prevention is analyzed, identifying the groups of patients that are most favored with their indication. Also, despite the clear recommendations of the different guidelines, the reasons why their use in the usual practice is deficient are described.

Key words: HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COA REDUCTASE INHIBITORS
HIGH INTENSITY
PRACTICE GUIDELINES

Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Walter Masson. Correo electrónico: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Recibido Ago 2, 2019; aceptado Ago 19, 2019.

Uso adecuado de estatinas de alta intensidad

Resumo

O uso de estatinas para reduzir os níveis de colesterol ligados às lipoproteínas de baixa densidade e, assim, diminuir os eventos cardiovasculares é um dos avanços mais relevantes na prevenção cardiovascular nas últimas décadas. A magnitude dessas alterações no perfil lipídico dependerá do tipo de estatina e da dose utilizada. Aqueles que são capazes de diminuir 50% ou mais do nível das lipoproteínas de baixa densidade são chamadas de “alta intensidade”. Nas últimas décadas, as evidências de grandes ensaios clínicos randomizados com estatinas mostram que a redução do colesterol reduz a mortalidade cardiovascular, a incidência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Os primeiros ensaios clínicos compararam estatinas de intensidade moderada versus placebo. Posteriormente, postulou-se que o uso de estatinas de maior potência mostraria uma redução maior nos eventos cardiovasculares em comparação com regimes menos intensivos. Além disso, vários ensaios têm estudado se o uso de estatinas de alta intensidade afeta a progressão da aterosclerose. Nesta revisão, analisamos as evidências que corroboram as recomendações para o uso de estatinas de alta intensidade de acordo com as diferentes diretrizes de prática clínica na prevenção primária e secundária, identificando os grupos de pacientes mais favorecidos com sua indicação. Além disso, apesar das recomendações claras das diferentes diretrizes, foram descritas as razões pelas quais seu uso na prática usual é deficiente.

Palavras chave: INIBIDORES DE HIDROXIMETILGLUTARIL-COA REDUTASE
ALTA INTENSIDADE
GUIAS DE PRÁTICA CLÍNICA

Introducción

El uso de estatinas para reducir los niveles de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y disminuir de esta forma los eventos cardiovasculares, constituye uno de los avances en prevención cardiovascular más relevantes de las últimas décadas.

Su principal mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol⁽¹⁾. Al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de las LDL, lo que causa un mayor aclaramiento del C-LDL del plasma. La magnitud de esos cambios en el perfil de lípidos dependerá del tipo de estatina y de la dosis utilizada. Las que son capaces de disminuir un 50% o más el nivel de C-LDL se denominan de alta intensidad (tabla 1). En este grupo se encuentran la atorvastatina 40/80 mg/día y la rosuvastatina 20/40 mg/día.

Además de su principal mecanismo de acción, existe evidencia de que poseen otras propiedades que podrían ser útiles en la prevención y el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica. Las acciones antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas o antiproliferativas (efectos pleiotrópicos), son ejemplos de ello⁽²⁾.

Estatinas de alta intensidad y regresión de la aterosclerosis

Varias investigaciones han estudiado si el uso de estatinas de alta intensidad impacta en la progresión

(o genera regresión) de la aterosclerosis. El estudio METEOR⁽³⁾ mostró que en adultos de mediana edad con un puntaje de Framingham < 10% y evidencia de aterosclerosis subclínica, la rosuvastatina 40 mg/día produjo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de progresión del espesor mediointimal carotídeo máximo durante dos años en comparación a placebo. El ensayo REVERSAL⁽⁴⁾ comparó atorvastatina 80 mg/día frente a pravastatina 40 mg/día en pacientes con lesiones coronarias menores a 50%, valorando los cambios del volumen de placa de ateroma coronario mediante ultrasonido intracoronario (IVUS) en un seguimiento de 18 meses. El tratamiento intensivo con atorvastatina redujo la progresión de la aterosclerosis coronaria. En comparación con los valores de referencia, los pacientes tratados con atorvastatina redujeron el C-LDL hasta 79 mg/dl y no cambiaron el volumen de la placa, es decir, no progresaron, mientras que los pacientes tratados con pravastatina 40 mg, alcanzando cifras de C-LDL de 110 mg/dl, aumentaron el volumen de la placa en 2,7%. El estudio ASTEROID⁽⁵⁾ mostró que el uso de rosuvastatina 40 mg/día produjo regresión de la aterosclerosis, al demostrar mediante angiografía cuantitativa la reducción porcentual del diámetro de las estenosis y el aumento luminal de las arterias coronarias. Asimismo, el estudio SATURN⁽⁶⁾ demostró con IVUS una regresión significativa de la aterosclerosis coronaria tras dos años de tratamiento con dos esquemas diarios de estatinas de alta intensidad: atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg. Del mismo modo, el ensayo IBIS-4⁽⁷⁾ demostró, luego de un seguimiento de 13 meses, la regresión de la aterosclerosis en las arterias coronarias no re-

lacionadas con el síndrome coronario agudo (lesiones no culpables) con el uso de rosuvastatina a altas dosis.

En resumen, múltiples estudios han demostrado que las estatinas de alta intensidad impactan en la progresión de la placa aterosclerótica. ¿Cómo impactan estos hallazgos en los eventos clínicos? A continuación, analizaremos la evidencia clínica en diferentes escenarios.

Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad en prevención secundaria

Entendemos por prevención secundaria al conjunto de medidas terapéuticas que buscan evitar un segundo evento vascular en el paciente con antecedentes de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o enfermedad vascular periférica clínica. En este grupo de pacientes hay consenso en que dichos fármacos constituyen una herramienta terapéutica esencial. ¿De dónde surge dicho consenso? ¿Cuál es el fundamento científico? En las últimas décadas, la evidencia proveniente de los grandes ensayos clínicos aleatorizados con estatinas demuestra que la disminución del colesterol reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), ACV y la necesidad de revascularización.

Los primeros ensayos clínicos compararon estatinas de moderada intensidad versus placebo⁽⁸⁻¹²⁾. Como consecuencia, la eficacia y seguridad de las estatinas quedaba ampliamente demostrada. Posteriormente, se planteó la hipótesis de que utilizar estatinas de mayor potencia mostraría una mayor reducción de los eventos cardiovasculares en comparación a los esquemas menos intensivos. El estudio PROVE-IT⁽¹³⁾ incluyó 4.162 pacientes con síndrome coronario agudo que fueron aleatorizados a una estrategia “intensiva” (atorvastatina 80 mg) versus una estrategia “estándar” (pravastatina 40 mg). El punto final primario a dos años compuesto por muerte, IAM, angina inestable, ACV o revascularización disminuyó significativamente 16% en la rama intensiva. El ensayo A-to-Z⁽¹⁴⁾ aleatorizó 4.497 sujetos con síndrome coronario agudo a simvastatina 40 mg en el primer mes y luego 80 mg versus placebo durante los primeros cuatro meses seguido de simvastatina 20 mg. Luego de dos años hubo una reducción no significativa del punto final primario de 11%, con una disminución significativa de 25% en la muerte cardiovascular en la rama intensiva. El estudio TNT⁽¹⁵⁾ incluyó 10.001 pacientes con enfermedad coronaria crónica que fueron asignados en forma aleatoria a atorvastatina 10 mg versus atorvastatina 80 mg. El punto final primario para un evento cardiovascular

mayor fue menor en el grupo tratado con dosis altas de estatinas (8,7% vs 10,9%, RRR 22%; $p < 0,001$). Finalmente, el ensayo clínico IDEAL⁽¹⁶⁾ aleatorizó 8.888 sujetos con antecedente de IAM a una estrategia de simvastatina 20/40 mg versus atorvastatina 80 mg. Luego de 4,8 años de seguimiento promedio hubo una reducción no significativa del punto final combinado primario, con una disminución significativa de 13% en los eventos cardiovasculares mayores a favor de la rama que utilizó estatinas en dosis altas. Un metaanálisis, que incluyó estos cuatro últimos ensayos, mostró que el tratamiento intensivo en comparación al tratamiento convencional se asoció con una reducción significativa de 16% en el punto final muerte cardiovascular o IAM, con un descenso también significativo en la incidencia de IAM y de ACV⁽¹⁷⁾. Del mismo modo, otro metaanálisis demostró que en comparación con un régimen menos intensivo, el uso de estatinas de alta intensidad redujo significativamente 15% los eventos cardiovasculares mayores (IC 95% 11-18; $p < 0,0001$)⁽¹⁸⁾.

Recientemente, un estudio japonés evaluó 13.054 pacientes con enfermedad coronaria crónica a recibir pitavastatina 4 mg/día versus pitavastatina 1 mg/día⁽¹⁹⁾. Luego de 3,9 años de seguimiento promedio, las dosis más altas de pitavastatina se asociaron con una reducción significativa del punto final primario (muerte cardiovascular, IAM, ACV o angina inestable que requiere hospitalización) en comparación a las dosis más bajas de dicho fármaco (4,3% vs 5,4%; HR 0,81; IC 95% 0,69-0,95 $p = 0,01$).

¿Qué información tenemos en cuanto a la prevención del ACV? El impacto cardiovascular de las estatinas de alta intensidad fue evaluado en el estudio SPARCL⁽²⁰⁾. Se aleatorizaron 4.731 pacientes con antecedentes de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT) a recibir atorvastatina 80 mg/día o placebo durante aproximadamente cinco años. El grupo que recibió estatinas mostró una reducción de 16% del punto final primario (ACV fatal y no fatal) y también en la recurrencia de isquemia cerebral (ACV o AIT), o eventos coronarios.

¿Y en cuanto a la enfermedad arterial periférica? No contamos con ensayos clínicos randomizados específicamente desarrollados en este tipo de población. Un pequeño estudio no aleatorizado mostró que en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática que eran enviados para angiografía o revascularización, el uso de estatinas de alta intensidad en comparación con las estatinas de baja/moderada intensidad se asoció con menor mortalidad (HR 0,52; IC 95% 0,33-0,85; $p = 0,004$) y una menor incidencia de eventos vasculares mayores (HR 0,58; IC 95% 0,37-0,92; $p = 0,02$)⁽²¹⁾. La evidencia es robusta, reproducible y coherente. Ahora bien, ¿qué dicen las

Tabla 1. Clasificación de las estatinas según la potencia en la reducción del C-LDL⁽³²⁾.

Clasificación de las estatinas	Reducción de C-LDL (%)	Tipo y dosis diaria
Baja intensidad	< 30%	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg
Moderada intensidad	30% - 49%	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40-80 mg Fluvastatina XL 80 mg Pitavastatina 1-4 mg
Alta intensidad	≥ 50%	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg

principales recomendaciones o guías de práctica clínica sobre la utilización de las estatinas de alta intensidad en prevención secundaria?

Como detallamos anteriormente, los ensayos clínicos que compararon estatinas contra placebo, o estatinas de alta intensidad versus de moderada/baja intensidad, no guiaron el tratamiento basándose en “metas” de colesterol plasmático. En esta línea, las recomendaciones 2013 del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) recomendaban indicar estatinas de alta intensidad sin buscar un objetivo de C-LDL⁽²²⁾. De alguna manera, simplificaba la administración de estatinas y evitaba que muchos pacientes recibieran incorrectamente dosis moderadas o bajas de estatinas si su C-LDL alcanzaba el objetivo terapéutico.

Sin embargo, una asociación lineal entre los valores de C-LDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular se observó sistemáticamente en múltiples estudios de aleatorización mendeliana, estudios epidemiológicos de cohorte y ensayos clínicos⁽²³⁾. Asimismo, ciertos análisis secundarios de algunos ensayos clínicos y metaanálisis mostraron una relación directa entre los valores de C-LDL alcanzados y los eventos clínicos (cuanto más bajo, mejor), sin encontrar un valor mínimo de colesterol C-LDL por debajo del cual el descenso no traiga aparejado un descenso del riesgo^(24,25). Esto último se vuelve a demostrar en los últimos ensayos clínicos que agregaron otros fármacos (ezetimibe e inhibidores de la PCSK9) a pacientes en prevención secundaria medicados con estatinas que alcanzaron niveles extremadamente bajos de C-LDL⁽²⁶⁻²⁹⁾. Esto hizo que otras recomendaciones, por ejemplo las guías europeas para el manejo de las dislipemias, focalizaran en alcanzar una “meta” de C-LDL más que en el tipo/dosis de estatina a utilizar⁽³⁰⁾. Sin embargo, a decir verdad, para alcanzar el objetivo planteado para

pacientes en prevención secundaria (< 70 mg/dl o 50% de reducción de C-LDL) probablemente necesitamos utilizar en la gran mayoría de los casos estatinas de alta intensidad.

Establecer si el uso de estatinas de alta intensidad es más importante que alcanzar el objetivo de C-LDL no fue investigado por ensayos clínicos randomizados. Sin embargo, un estudio prospectivo no randomizado evaluó el impacto de diferentes estatinas (alta intensidad versus no alta) en un grupo de pacientes con antecedentes de angioplastia coronaria y que estando medicados con estatinas alcanzaban la meta de C-LDL < 70 mg/dl. La incidencia de eventos vasculares mayores (muerte cardiovascular, IAM, ACV), aun ajustando por un puntaje de propensión, fue significativamente más baja en los sujetos que recibieron estatinas de alta intensidad en comparación a los esquemas con menor potencia (HR 0,36; IC 95% 0,19-0,69, p<0,01)⁽³¹⁾.

Una actualización reciente de las guías ACC/AHA 2018⁽³²⁾ recomienda nuevamente que los pacientes en prevención secundaria de alto o muy alto riesgo deberían recibir estatinas de alta intensidad, buscando una reducción de 50% o más en el nivel de C-LDL (tabla 2).

En nuestra región, un reciente documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) recomienda que todos los pacientes en prevención secundaria debieran recibir estatinas de alta intensidad⁽³³⁾. La indicación debería realizarse tempranamente (en la internación) en los casos que cursan un evento agudo. El objetivo de C-LDL debería ser < 70 mg/dl o una reducción de 50%. Dicho documento refiere que sería razonable buscar un valor más bajo de C-LDL (< 55 mg/dl) en pacientes con riesgo extremo (enfermedad coronaria y diabetes, enfermedad coronaria e hipercolesterolemia familiar [HF], enfermedad coronaria progresiva a pe-

Tabla 2. Recomendaciones sobre la indicación de estatinas de alta intensidad en prevención secundaria según las últimas guías ACC/AHA 2018⁽³²⁾.

<i>Grupo de pacientes</i>	<i>Tipo de estatinas</i>	<i>Fuerza de recomendación</i>	<i>Meta sugerida</i>
Riesgo muy alto*	Alta intensidad	I	> 50% de reducción **(<70)
No muy alto riesgo*, ≤ 75 años	Alta intensidad	I	> 50% de reducción **(<70)
No muy alto riesgo*, > 75 años que no recibía estatinas	Comenzar con estatinas de moderada o alta intensidad	IIa	> 50% de reducción
No muy alto riesgo, > 75 años que ya recibía estatinas de alta intensidad	Continuar con estatinas de alta intensidad	IIa	> 50% de reducción

*Riesgo muy alto: dos o más eventos mayores o un evento mayor y dos o más condiciones de alto riesgo.
 ** Meta sugerida para evaluar agregar terapia no estatínica: < 70 mg/dl.
 Eventos mayores: síndrome isquémico agudo reciente (12 meses), historia de infarto agudo de miocardio, antecedente de accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica sintomática.
 Condiciones de alto riesgo: edad ≥ 65 años, hipercolesterolemia familiar, antecedente de revascularización coronaria fuera de un evento mayor, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo activo, insuficiencia renal crónica moderada-severa no diálitica, insuficiencia cardíaca, C-LDL > 100 mg/dl a pesar de la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimibe.

sar del tratamiento, o enfermedad coronaria cuando existen antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana).

Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad en prevención primaria

Incluimos en este grupo a los pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria, ACV isquémico o enfermedad vascular periférica clínica. Aunque con un riesgo cardiovascular mayor, se incluyen también los pacientes diabéticos o renales crónicos sin antecedentes vasculares.

Varios ensayos evaluaron el impacto de las estatinas en sujetos sin antecedentes cardiovasculares previos, aunque la gran mayoría de ellos analizaron estatinas de moderada intensidad⁽³⁴⁻³⁹⁾. El único trabajo que evaluó el uso de estatinas de alta intensidad en prevención primaria fue el estudio JUPITER⁽⁴⁰⁾. Este comparó el efecto de rosuvastatina 20 mg versus placebo en 17.802 pacientes con C-LDL considerado “normal” (< 130 mg/dl) y proteína C reactiva (PCR) ≥ 2 mg/l. El estudio se suspendió tras un seguimiento medio de 1,9 años al detectarse una reducción significativa del punto final primario (muerte cardiovascular, IAM, ACV, revascularización y hospitalización por angina inestable) de 44%, una reducción de 54% en la ocurrencia de IAM, y una reducción de 20% en la mortalidad.

¿Cuáles son las recomendaciones de estatinas de alta intensidad según las diferentes guías de práctica clínica en prevención primaria? En principio, la población estratificada como de alto riesgo por pun-

taje de riesgo debería recibir estatinas de alta intensidad o, dicho de otra forma, esquemas de estatinas que logren reducir un 50% el C-LDL. Lo mismo ocurre con los sujetos con dislipemias severas, o bien porque tienen diagnóstico de HF o porque tienen un nivel de C-LDL > 190 mg/dl. No contamos con ensayos clínicos que hayan evaluado el impacto de las estatinas de alta intensidad específicamente en pacientes en prevención primaria con un puntaje de riesgo > 20% o con un C-LDL > 190 mg/dl. Sin embargo, un reciente subanálisis del estudio WOSCOPS⁽⁴¹⁾ demostró que en los pacientes en prevención primaria con un C-LDL basal ≥ 190 mg/dl, la administración de pravastatina en comparación con placebo redujo el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en 25% (p = 0,037) durante el seguimiento del ensayo original y disminuyó el riesgo de muerte cardiovascular y muerte de cualquier causa en 25% (p = 0,009) y 18% (p = 0,004), respectivamente, en el seguimiento observacional posterior al estudio a 20 años.

Dependiendo de la guía analizada, algunos pacientes con diabetes, insuficiencia renal crónica o aterosclerosis subclínica también serían candidatos a recibir estatinas de alta potencia^(30,32,33,42).

No contamos a la fecha con ensayos clínicos que hayan evaluado estatinas de alta intensidad solo en una población de pacientes diabéticos sin antecedentes vasculares. Sin embargo, el estudio CARDS⁽⁴³⁾ demostró que la administración de atorvastatina 10 mg/día en pacientes diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular redujo significativamente los eventos cardiovasculares mayores. Asimismo, un

Tabla 3. Indicación de estatinas de alta intensidad en prevención primaria según las guías ACC/AHA 2018⁽³²⁾.

Grupo de pacientes	Fuerza de recomendación	Nivel de C-LDL (mg/dl) sugerido como meta
Hipercolesterolemia severa (C-LDL > 190 mg/dl) entre 20 y 75 años	I	<100 o >50% de reducción
Diabético entre 40-75 años con múltiples factores de riesgo*	IIa	<70 o >50% de reducción
40-75 años, C-LDL 70-190 mg/dl y puntaje de riesgo > 20%	I	<70 o >50% de reducción

* En la mayoría de los diabéticos entre 40-75 años, sin múltiples factores de riesgo, podría indicarse estatinas de moderada intensidad.

Tabla 4. Recomendaciones sobre la indicación de estatinas de alta intensidad en prevención primaria según la Sociedad Argentina de Cardiología⁽³³⁾.

Grupo de pacientes	Tipo de estatinas	Fuerza de recomendación	Nivel de C-LDL (mg/dl) sugerido como meta
Hipercolesterolemia familiar	Alta intensidad	I	<100 o 50% de reducción.
Diabético con uno o más FR, o daño de órgano blanco	Alta intensidad	I	<70 o 50% de reducción*
C-LDL > 190 mg/dl	Alta intensidad	I	<100 o 50% de reducción
Riesgo cardiovascular alto o muy alto por puntaje de riesgo ($\geq 20\%$)	Moderada a alta intensidad	I	<100 o 50% de reducción* Razonable: <70 o 50% de reducción*
Riesgo cardiovascular moderado por puntaje de riesgo (10%-19%) con uno o más FR o PCR > 2 mg/l	Moderada a alta intensidad	IIa B	<100 o 50% de reducción*
Ateromatosis subclínica: -Placa arterial periférica significativa (carotídea, femoral o aórtica) -Score de calcio coronario > percentil 75 o > 300 unidades Agatston -Placa coronaria en angiotomografía	Moderada a alta intensidad	IIa	<70 o 50% de reducción*

* El objetivo de buscar una reducción de al menos 50% es más relevante cuando el paciente tiene un valor basal de C-LDL entre 70 y 135 mg/dl.

FR: factores de riesgo; PCR: proteína C reactiva.

metaanálisis que incluyó solo pacientes con diabetes (14 ensayos clínicos aleatorizados, 18.686 pacientes) demostró que la terapia con estatinas redujo 9% la mortalidad de cualquier causa y 21% los eventos cardiovasculares mayores⁽⁴⁴⁾.

Desafortunadamente, los pacientes con insuficiencia renal fueron generalmente excluidos de los ensayos clínicos. Como consecuencia, el impacto de las estatinas en esta población surge de análisis *post hoc*, y en la mayoría de estudios con estatinas de moderada intensidad. El estudio SHARP⁽⁴⁵⁾ mostró una reducción de los eventos cardiovascu-

lares de 17% (RR 0,83; IC 95% 0,74-0,94; p = 0,0021) con la combinación de simvastatina y ezetimibe en comparación con placebo, en una población de pacientes con insuficiencia renal crónica sin antecedentes de enfermedad coronaria. Asimismo, una reciente revisión sistemática mostró que las estatinas disminuyeron la muerte y los eventos cardiovasculares mayores un 20% en pacientes con insuficiencia renal sin hemodiálisis⁽⁴⁶⁾. Sin embargo, dos ensayos clínicos no pudieron demostrar beneficio en los pacientes en hemodiálisis^(47,48).

Múltiples estudios epidemiológicos demostraron que la presencia de aterosclerosis subclínica se asoció con un alto o muy alto riesgo cardiovascular^(49,50). No contamos con grandes estudios clínicos específicamente diseñados para evaluar el impacto de las estatinas en este tipo de pacientes. En un estudio aleatorizado de menores dimensiones, Arad y colaboradores evaluaron el efecto de administrar atorvastatina 20 mg más vitaminas C y E versus placebo en una población en prevención primaria (n=1.005) con un puntaje (score) de calcio elevado (> percentil 80)⁽⁵¹⁾. Luego de 4,3 años de seguimiento promedio, el grupo tratado con estatinas mostró una tendencia estadísticamente no significativa a tener menos eventos cardiovasculares (6,9% vs 9,9%, p = 0,08). En el subgrupo de pacientes con un score de calcio más elevado (>400 UA), la administración de atorvastatina se asoció con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares de 42% (8,7% vs 15%, p=0,04). Recientemente, un estudio de cohorte (13.644 pacientes), seguidos por 9,4 años, demostró que las estatinas solo tenían impacto beneficioso en los sujetos que basalmente presentaban un score de calcio distinto a cero⁽⁵²⁾.

Las recomendaciones sobre la indicación de estatinas en prevención primaria, según las últimas guías ACC/AHA 2018⁽³²⁾ y el documento de posición de la SAC 2018⁽³³⁾, pueden observarse en las tablas 3 y 4, respectivamente.

De la evidencia a la práctica: no hacemos lo que sabemos que hay que hacer

La utilización de estatinas en prevención cardiovascular ha aumentado considerablemente en los últimos años, entre otras cosas, por la abrumadora evidencia proveniente de los ensayos clínicos y por las claras indicaciones de las guías de práctica clínica confeccionadas por diferentes sociedades científicas. ¿Qué sucede con las estatinas de alta intensidad? Probablemente el preconcepto de potenciales efectos adversos con dosis más altas de estatinas, por parte de médicos y pacientes, sea una barrera para la correcta indicación de estos fármacos. Rosenson y colaboradores⁽⁵³⁾ mostraron que en Estados Unidos la tendencia a prescribir estatinas de alta intensidad en pacientes que habían tenido un IAM aumentó considerablemente en dos sistemas de salud entre los años 2011 y 2014 (luego de publicadas las guías 2013 ACC/AHA). Dicha prescripción aumentó de 33% a 71,7% y de 24,8% a 57,5% en los sistemas de cobertura Market Scan y Medicare, respectivamente⁽⁵³⁾. A pesar de que ninguna recomendación plantea usar diferentes estrategias hipolipemiantes entre hombres y mujeres, la realidad

señala que la indicación de estatinas de alta intensidad es menor en el sexo femenino⁽⁵⁴⁾.

Varios registros realizados en los últimos años sugieren que el tratamiento hipolipemiente y en consecuencia el cumplimiento de las metas lipídicas recomendadas es deficiente⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Recientemente, el estudio PURE⁽⁵⁸⁾ demostró que el control de los factores de riesgo, incluyendo la dislipemia, es peor en los países pobres o de bajos ingresos. Asimismo, la encuesta EUROASPIRE V⁽⁵⁹⁾, que analizó 8.261 pacientes con antecedentes vasculares (prevención secundaria) a los seis meses de tener el evento, demostró que si bien el 80% estaba medicado con estatinas, solo el 50% de ellos recibía las de alta intensidad. En ese contexto, el 71% de los sujetos tenía un C-LDL fuera de meta (>70 mg/dl).

En nuestra región, un estudio recientemente publicado analizó el tratamiento hipolipemiente a los 12 meses de haber tenido un síndrome isquémico agudo o revascularización coronaria. Solo el 48,4% recibió estatinas de elevada intensidad y el 54,7% no logró la meta de C-LDL <70 mg/dl⁽⁶⁰⁾.

En prevención primaria sucede algo similar. Por ejemplo, Rodríguez y colaboradores⁽⁶¹⁾ demostraron que en un gran número de pacientes con un C-LDL > 190 mg/dl sin antecedentes cardiovasculares o diabetes, solo el 9,4% recibía estatinas de alta intensidad. Asimismo, en un registro español de pacientes con diagnóstico genético de HF, casi un tercio de la población no recibía el tratamiento hipolipemiente máximo⁽⁶²⁾.

Conclusión

La evidencia que respalda el uso de estatinas de alta intensidad es contundente. Los grupos de pacientes que más se favorecen con su indicación son los sujetos en prevención secundaria, los pacientes con diabetes de mayor riesgo y los sujetos en prevención primaria de alto riesgo cardiovascular. En la práctica, a pesar de las recomendaciones claras de las diferentes guías, su uso es deficiente. Consecuentemente, los profesionales que atendemos este tipo de pacientes tenemos una enorme oportunidad de optimizar el tratamiento hipolipemiente y así disminuir el riesgo cardiovascular de nuestra población.

Walter Masson, <https://orcid.org/0000-0002-5620-6468>

Bibliografía

1. **Stancu C, Sima A.** Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001; 5(4):378-87.
2. **Bonetti P, Lerman L, Napoli C, Lerman A.** Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J.* 2003; 24(3):225-48.

3. **Crouse JR, Raichlen J, Riley W, Evans G, Palmer M, O'Leary D, et al.** Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297(12):1344-53.
4. **Nissen S, Tuzcu E, Schoenhagen P, Brown B, Ganz P, Vogel R, et al.** Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9):1071-80.
5. **Ballantyne C, Raichlen J, Nicholls S, Erbel R, Tardif J, Brener S, et al.** Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 2008; 117(19):2458-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773747
6. **Nicholls S, Ballantyne C, Barter P, Chapman M, Erbel R, Libby P, et al.** Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011; 365(22):2078-87. doi: 10.1056/NEJMoa1110874
7. **Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbæk H, Roffi M, Holmvang L, et al.** Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J.* 2015; 36(8):490-500. doi: 10.1093/eurheartj/ehu373
8. **Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T, et al.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996; 335(14):1001-9.
9. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934):1383-9.
10. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
11. **Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998; 339(19):1349-57.
12. **Shepherd J, Blauw G, Murphy M, Bollen E, Buckley B, Cobbe S, et al.** PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623-30.
13. **Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, et al.** Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495-504.
14. **de Lemos J, Blazing M, Wiviott S, Lewis E, Fox K, White H, et al.** Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292(11):1307-16.
15. **LaRosa J, Grundy S, Waters D, Shear C, Barter P, Fruchart J, et al.** Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(14):1425-35.
16. **Pedersen T, Faergeman O, Kastelein J, Olsson A, Tikkanen M, Holme I, et al.** High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(19):2437-45.
17. **Cannon C, Steinberg B, Murphy S, Mega J, Braunwald E.** Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(3):438-45.
18. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.** Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
19. **Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, et al.** High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation* 2018; 137(19):1997-2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615
20. **Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan III A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, et al.** High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355(6):549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894
21. **Foley T, Singh G, Kokkinidis D, Choy H, Pham T, Amsterdam E, et al.** High-intensity statin therapy is associated with improved survival in patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7). pii: e005699. doi: 10.1161/JAHA.117.005699
22. **Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey Merz C, Blum C, Eckel R, et al.** 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002

23. **Ference B, Ginsberg H, Graham I, Ray K, Packard C, Bruckert E, et al.** Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32):2459-2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
24. **Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto AJr, Kastelein J, et al.** 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): 1175-82. doi: 10.1016/S0140-6736(09) 60447-5
25. **Boekholdt S, Hovingh G, Mora S, Arsenault B, Amarenco P, Pedersen T, et al.** Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(5):485-94. doi: 10.1016/j.jacc. 2014.02.615
26. **Cannon C, Blazing M, Giugliano R, McCagg A, White J, Theroux P, et al.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
27. **Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott S, Murphy S, et al.** Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
28. **Giugliano R, Pedersen T, Park J, De Ferrari G, Gaciong Z, Ceska R, et al.** Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390(10106):1962-71. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
29. **Schwartz G, Steg P, Szarek M, Bhatt D, Bittner V, Diaz R, et al.** Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379(22):2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
30. **Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H, et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
31. **Kim J, Park K, Jang M, Park T, Lee J, Yang J, et al.** High-intensity versus non-high-intensity statins in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goal after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(21):e009517. doi: 10.1161/JAHA.118.009517
32. **Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K, Blumenthal R, et al.** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(24):3168-209. DOI: 10.1016/j.jacc. 2018.11.002
33. **Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consensos y Normas.** Uso apropiado de estatinas en Argentina: documento de posición. *Rev Argent Cardiol.* 2018; 86(Sup.1): 1-13
34. **Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Lorimer A, MacFarlane P, et al.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(20): 1301-7.
35. **Downs J, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro D, Beere P, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20):1615-22.
36. **ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.** The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288(23):2998-3007.
37. **Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364):1149-58.
38. **Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al.** Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9542):1155-63.
39. **Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al.** Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016; 374(21):2021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1600176
40. **Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto AJr, Kastelein J, et al.** Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359(21): 2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
41. **Vallejo-Vaz A, Robertson M, Catapano A, Watts G, Kastelein J, Packard C, et al.** Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary pre-

- vention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dl or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation* 2017; 136(20):1878-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027966
42. **Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, et al.** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
43. **Colhoun H, Betteridge D, Durrington P, Hitman G, Neil H, Livingstone S, et al.** Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435):685-96.
44. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.** Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607):117-25. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X
45. **Baigent C, Landray M, Reith C, Emberson J, Wheeler D, Tomson C, et al.** The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784):2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
46. **Palmer S, Navaneethan S, Craig J, Johnson D, Perkovic V, Hegbrant J, et al.** HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (5):CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub2
47. **Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann J, Ruf G, et al.** Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353(3):238-48.
48. **Fellström B, Jardine A, Schmieder R, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al.** Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360(14):1395-407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177
49. **Nambi V, Chambless L, Folsom A, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, et al.** Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(15):1600-7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.075
50. **Detrano R, Guerci A, Carr J, Bild D, Burke G, Folsom A, et al.** Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008; 358(13):1336-45. doi: 10.1056/NEJMoa072100
51. **Arad Y, Spadaro L, Roth M, Newstein D, Guerci A.** Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1):166-72.
52. **Mitchell J, Fergestrom N, Gage B, Paisley R, Moon P, Novak E, et al.** Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(25):3233-42. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.051
53. **Rosenson R, Farkouh M, Mefford M, Bittner V, Brown T, Taylor B, et al.** Trends in use of high-intensity statin therapy after myocardial infarction, 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(22):2696-706. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.585
54. **Peters S, Colantonio L, Zhao H, Bittner V, Dai Y, Farkouh M, et al.** Sex differences in high-intensity statin use following myocardial infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(16):1729-37. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.032
55. **Mehta R, Bhatt D, Steg P, Goto S, Hirsch A, Liao C, et al.** Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2008; 29(24):3052-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehn478
56. **Mendis S, Abegunde D, Yusuf S, Ebrahim S, Shaper G, Ghannem H, et al.** WHO study on prevention of recurrences of myocardial infarction and Stroke (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ*. 2005; 83(11):820-9.
57. **Vedin O, Hagström E, Stewart R, Brown R, Krug-Gourley S, Davies R, et al.** Secondary prevention and risk factor target achievement in a global, high-risk population with established coronary heart disease: baseline results from the STABILITY study. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20(4):678-85. doi: 10.1177/2047487312444995
58. **Yusuf S, Islam S, Chow C, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al.** Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378(9798):1231-43. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4

59. **Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al.** Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(8):824-35. doi: 10.1177/2047487318825350
60. **Siniawski D, Masson W, Rossi E, Damonte J, Halsband A, Pizarro R.** Elegibilidad para la indicación de inhibidores de PCSK9 según las recomendaciones de diferentes sociedades científicas. *Medicina (B. Aires)* 2019; 79:104-10.
61. **Rodriguez F, Knowles J, Maron D, Virani S, Heidenreich P.** Frequency of Statin Use in Patients With Low-Density Lipoprotein Cholesterol ≥ 190 mg/dl from the Veterans Affairs Health System. *Am J Cardiol.* 2018; 122(5):756-761. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.008
62. **Perez de Isla L, Alonso R, Watts G, Mata N, Sal-tijeral Cerezo A, Muñiz O, et al.** Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(11):1278-85. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.008