

Prescripción de estatinas de alta intensidad en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular

High intensity statins prescription in patients with very high cardiovascular risk

Dr. Walter Masson,¹ Dr. Daniel Siniawski,¹ Dr. Emiliano Rossi,¹ Dr. Juan Ignacio Damonte,¹
Dra. Ana Halsband¹

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: Las guías actuales recomiendan que los pacientes con enfermedad coronaria y riesgo cardiovascular muy elevado deben recibir estatinas de alta intensidad.

Métodos: Se seleccionaron pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo o revascularización coronaria clasificados como de "muy alto riesgo" cardiovascular por las guías del American College of Cardiology/American Heart Association de 2018. Se obtuvo el perfil lipídico a los 12 ± 3 meses del evento. Se evaluó qué proporción de pacientes recibió estatinas de alta intensidad y cuántos de ellos alcanzaron las metas de LDLc < 70 mg/dl y no-HDLc < 100 mg/dl.

Resultados: Se incluyeron 331 pacientes (72.3% hombres, media de edad: 69.2 años). El 46.4% de los casos (n = 149) recibió estatinas de alta intensidad. Los sujetos que recibieron estatinas de alta intensidad eran más jóvenes (67.6 años frente a 70.6 años; p = 0.02) en comparación con los sujetos que no recibieron dicho esquema terapéutico. En general, el 44.9% y 52.4% alcanzaron las metas de LDLc < 70 mg/dl y no-HDLc < 100 mg/dl, respectivamente. Solo el 39.2% logró cumplir con ambos objetivos terapéuticos. Los sujetos que utilizaron estatinas de alta intensidad alcanzaron más frecuentemente los objetivos terapéuticos recomendados.

Conclusión: En esta población de muy alto riesgo cardiovascular, menos de la mitad de los pacientes recibió estatinas de alta intensidad, indicación que fue más frecuente en los jóvenes. El tratamiento con estatinas de alta intensidad se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar las metas lipídicas recomendadas.

PALABRAS CLAVE: estatinas de alta intensidad, enfermedad coronaria, metas lipídicas, alto riesgo cardiovascular

Abstract

Introduction: Current guidelines recommend that patients with coronary artery disease and very high cardiovascular risk should receive high intensity statins.

Methods: Patients with a history of acute coronary syndrome or coronary revascularization classified as "very high risk" by the guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association (2018) were selected. The lipid profile was obtained at 12 ± 3 months after event. We evaluated what proportion of patients received high intensity statins and how many of them achieved LDLc < 70 mg/dl and no-HDLc < 100 mg/dl goals.

Results: A total of 331 patients were included (72.3% men, mean age 69.2 years). Overall, 46.4% of the cases (n = 149) received high intensity statins. Subjects who received high intensity statins were younger (67.6 years vs. 70.6 years, p = 0.02) compared with subjects who were not treated with this therapeutic scheme. Overall, 44.9% and 52.4% reached the goals of LDLc < 70 mg/dl and no-HDLc < 100 mg/dl, respectively. Only 39.2% fulfilled with both therapeutic objectives. Subjects who used high intensity statins achieved the recommended therapeutic goals more frequently.

Conclusion: In this population with very high cardiovascular risk, less than half of the patients received high intensity statins, being this indication more frequent in young people. The treatment of high intensity statins was associated with a higher probability of achieving the recommended lipid targets.

KEYWORDS: high intensity statins, coronary heart disease, lipid goals, high cardiovascular risk

INTRODUCCIÓN

El uso de estatinas para reducir los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) constituye uno de los avances en prevención cardiovascular más relevantes de las últimas décadas. La magnitud de los cambios en el perfil de lípidos dependerá del tipo de estatina y de la dosis utilizada. Las estatinas capaces de disminuir un 50% o más el nivel de LDLc se denominan “de alta intensidad”; en este grupo se halla la atorvastatina (40/80 mg/día) y la rosuvastatina (20/40 mg/día).

Múltiples estudios han demostrado que las estatinas de alta intensidad impactan en la progresión de la placa aterosclerótica favoreciendo la regresión de la enfermedad.¹⁻³

En pacientes en prevención secundaria, la eficacia y la seguridad de las estatinas quedaron ampliamente demostradas en los primeros ensayos clínicos que compararon estatinas de intensidad moderada frente a placebo.⁴⁻⁸ Posteriormente, se planteó la hipótesis de que utilizar estatinas de mayor potencia mostraría una mayor reducción de los eventos cardiovasculares en comparación con los esquemas menos intensivos. En dicho contexto, varios ensayos clínicos demostraron que, en pacientes en prevención secundaria, el tratamiento con estatinas de alta intensidad, en comparación con la administración de estatinas en dosis moderadas, se asoció con un beneficio cardiovascular adicional.⁹⁻¹²

Una actualización reciente de las guías del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA), publicadas a fines de 2018, recomienda que los pacientes de muy alto riesgo en prevención secundaria deberían recibir estatinas de alta intensidad y buscar una reducción del 50% o más en el nivel de LDLc.¹³ Asimismo, otras recomendaciones refuerzan la necesidad de alcanzar como objetivo principal un nivel de LDLc < 70 mg/dl y, como meta secundaria, un nivel de colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) < 100 mg/dl.¹⁴⁻¹⁵

Sin embargo, a pesar de las recomendaciones, varios registros realizados en los últimos años sugieren que el tratamiento hipolipemiente y,

consecuentemente, el cumplimiento de las metas lipídicas recomendadas, es deficiente.¹⁶⁻¹⁷

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, los objetivos de nuestro trabajo fueron: en primer lugar, identificar qué proporción de pacientes de muy alto riesgo recibió estatinas de alta intensidad luego de 12 ± 3 meses de haber presentado un evento coronario; en segundo lugar, analizar qué variables se asociaron con una mayor probabilidad de recibir estatinas de mayor potencia; en tercer lugar, objetivar el cumplimiento de las metas lipídicas recomendadas para estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal a partir de los datos reunidos en una base de datos secundaria (historia clínica electrónica) de un hospital universitario con una red de centros ambulatorios de atención.

Los criterios de inclusión abarcaron, en primer lugar, pacientes mayores de 21 años, internados desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de enero de 2017 por haber presentado un síndrome coronario agudo documentado por cinecoronariografía o por haber requerido una revascularización coronaria mediante angioplastia o cirugía de revascularización miocárdica; en segundo lugar, presentar un perfil lipídico a los 12 ± 3 meses del alta hospitalaria; en tercer lugar, cumplir con la definición de “paciente de muy alto riesgo” según las guías AHA/ACC de 2018.

Para considerar al paciente de muy alto riesgo, se analizaron los eventos graves (síndrome coronario agudo dentro de los último 12 meses, antecedente de infarto agudo de miocardio fuera del evento agudo anterior o de accidente cerebrovascular, presencia de enfermedad arterial periférica) y las condiciones de “alto riesgo” (edad ≥ 65 años, hipercolesterolemia familiar, diabetes, tabaquismo activo, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, antecedente de revascularización coronaria fuera del evento agudo, niveles de LDLc > 160 mg/dl en forma persistente o antecedentes de insuficiencia cardíaca). Ante la presencia de 2 eventos graves o un evento grave y 2 condiciones de “alto riesgo”, los pacientes se clasificaron como de “muy alto riesgo”.

Se obtuvo el perfil lipídico a los 12 ± 3 meses del evento y se analizaron las variables clínicas basales.

El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de *chi* al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar), mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa. Se expresó la fuerza de asociación como *odds ratio* (OR) y su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$, trabajando con pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (Stata Corp, College Station, TX).

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las guías de buenas prácticas clínicas y las normativas legales vigentes. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución.

RESULTADOS

Se incluyeron 331 pacientes clasificados como de muy alto riesgo cardiovascular (72.3% hombres; media de edad de 69.2 [11.7] años; el 87.5% fue internado por un síndrome coronario agudo). El 96.0% recibía estatinas al año; en el 46.4% de los casos ($n = 149$), estatinas de alta intensidad (atorvastatina en dosis de 40 a 80 mg/día o rosuvastatina en dosis de 20 a 40 mg/día). Muy pocos pacientes utilizaron ezetimibe como terapia hipolipemiente adicional. No se encontraron diferencias entre los sujetos que recibieron o no estatinas de mayor potencia (11.4% frente a 11.1%; $p = 0.91$).

Las características basales de la población pueden observarse en la Tabla 1.

Al año de la internación, los niveles promedio de colesterol total, LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), no-HDLc y triglicéridos fueron 146.8 (35.1) mg/dl, 75.9 (28.9) mg/dl, 44.7 (11.4) mg/dl, 112.4 (33.3) mg/dl y 139.6 (82.7) mg/dl, respectivamente.

Se observó una asociación significativa entre la edad y la probabilidad de recibir estatinas de alta intensidad al año del evento coronario (OR: 0.98; IC 95%: 0.96 a 0.99; $p = 0.02$). Los sujetos que recibieron

Tabla 1. Características basales de la población analizada en el estudio.

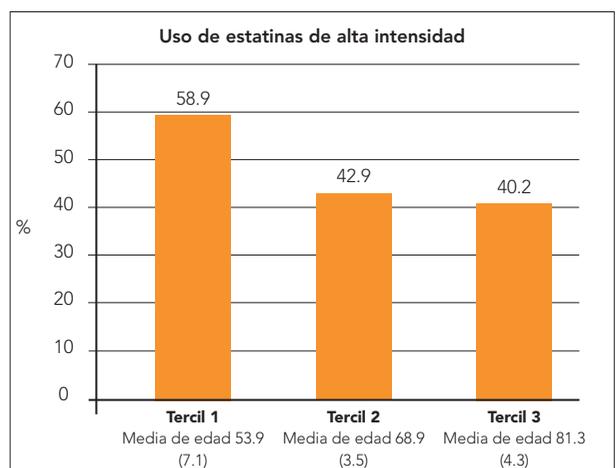
Variables continuas, media (DE)		n = 321
Edad, años		69.2 (11.7)
Colesterol total, mg/dl*		167.8 (49.6)
Creatinina, mg/dl		1.1 (0.7)
Glucemia, mg/dl		121.8 (53.7)
Variables continuas, media (DE)		
Sexo masculino		72.3
Hipertensión arterial		82.5
Diabetes mellitus		22.1
Tabaquismo		24.3
Obesidad		36.4
Síndrome coronario agudo		87.5
Antecedentes de IAM		26.2
Antecedentes de ACV		4.4
Antecedentes de EAP		6.2
Antecedentes de CRM		6.3
Antecedentes de ATC		24.0
Insuficiencia renal crónica		9.0

IAM, infarto agudo de miocardio; ACV, accidente cerebrovascular; EAP, enfermedad arterial periférica; CRM, cirugía de revascularización miocárdica; ATC, angioplastia coronaria.

* Se analizó el valor del colesterol al ingreso hospitalario.

estatinas de alta intensidad fueron más jóvenes (67.6 años frente a 70.6 años; $p = 0.02$) en comparación con los pacientes no tratados con dicho esquema terapéutico. La proporción de sujetos que utilizó estatinas de alta intensidad según los terciles de edad pueden observarse en la Figura 1.

Figura 1. Utilización de estatinas de alta intensidad según los terciles de edad (años).



No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables clínicas evaluadas al comparar los sujetos en tratamiento con estatinas de alta intensidad o sin él (Tabla 2).

Tabla 2. Características basales de la población según el régimen de estatinas recibido.

	Sin estatinas de alta intensidad n = 172	Con estatinas de alta intensidad n = 149	P
Variables continuas, media (DE)			
Edad, años	70.6 (10.5)	67.6 (12.8)	0.02
Colesterol total, mg/dl*	163.4 (47.3)	172.8 (51.9)	0.09
Creatinina, mg/dl	1.0 (0.5)	1.1 (0.9)	0.19
Glucemia, mg/dl	118.9 (43.9)	125.0 (63.1)	0.32
Variables categóricas, %			
Sexo masculino	72.1	72.5	0.93
Hipertensión arterial	85.5	79.2	0.14
Diabetes mellitus	23.8	20.1	0.42
Tabaquismo	21.5	27.5	0.21
Obesidad	37.1	35.4	0.79
Síndrome coronario agudo	84.3	90.6	0.09
Antecedentes de IAM	26.7	25.5	0.80
Antecedentes de ACV	4.1	4.7	0.78
Antecedentes de EAP	5.8	6.7	0.74
Antecedentes de CRM	5.2	7.4	0.43
Antecedentes de ATC	27.3	20.1	0.13
Insuficiencia renal crónica	7.6	10.7	0.32

IAM, infarto agudo de miocardio; ACV, accidente cerebrovascular; EAP, enfermedad arterial periférica; CRM, cirugía de revascularización miocárdica; ATC, angioplastia coronaria.

* Se analizó el valor del colesterol al ingreso hospitalario.

En el análisis de toda la población, el 44.9% y 52.4% alcanzaron las metas de LDLc < 70 mg/dl y no-HDLc < 100 mg/dl, respectivamente. Solo el 39.2% logró cumplir ambos objetivos terapéuticos.

Cuando analizamos el cumplimiento de las metas lipídicas según el régimen de estatinas que recibieron los pacientes, los sujetos que utilizaron estatinas

de alta intensidad alcanzaron más frecuentemente y en forma significativa los objetivos terapéuticos recomendados. A pesar de ello, el 44% de los pacientes no logró la meta de LDLc < 70 mg/dl (Tabla 3).

Tabla 3. Metas lipídicas según el régimen de estatinas recibido.

Metas lipídicas, %	Sin estatinas de alta intensidad n = 172	Con estatinas de alta intensidad n = 149	P
LDLc < 70 mg/dl	34.9	56.4	< 0.001
no-HDLc < 100 mg/dl	46.5	59.1	0.02
Ambas metas	30.6	49.0	0.001

DISCUSIÓN

El hallazgo principal de nuestro estudio fue que la utilización de estatinas de alta intensidad en pacientes clasificados como de “muy alto riesgo” cardiovascular no alcanzó la mitad de los casos.

La información en cuanto a la seguridad y la eficacia de las estatinas de alta intensidad ha sido ampliamente demostrada. A manera de síntesis, 2 metanálisis mostraron que el tratamiento “intensivo” con estatinas en comparación con el tratamiento “menos intensivo” se asoció con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares graves.¹⁸⁻¹⁹

Más allá de la enfermedad coronaria, el beneficio cardiovascular de las estatinas de alta intensidad también fue informado en sujetos con antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio²⁰ y, si bien no contamos con ensayos clínicos aleatorizados, específicamente diseñados en pacientes con enfermedad vascular periférica, un estudio pequeño, no aleatorizado, mostró que, en pacientes con dicha afección vascular, el uso de estatinas de alta intensidad en comparación con las estatinas de baja/moderada intensidad se asoció con menor mortalidad y menor incidencia de eventos vasculares graves.²¹

Una actualización reciente de las guías ACC/AHA (2018) recomienda que los pacientes menores de 75 años en prevención secundaria, con alto riesgo cardiovascular, deberían recibir estatinas de

alta intensidad y buscar una reducción del LDLc $\geq 50\%$.¹³ Sin embargo, para los pacientes de “muy alto riesgo”, la indicación de estatinas de alta intensidad es una recomendación “I” con un nivel de evidencia “A” para todos los casos, independientemente de la edad. A pesar de dicha recomendación, en nuestro trabajo observamos que la edad influyó en la probabilidad de recibir estatinas de mayor potencia. De esta forma, los sujetos más jóvenes recibieron más frecuentemente el tratamiento hipolipemiante más intensivo.

Algunos estudios previamente publicados, a pesar de que ninguna recomendación plantea usar diferentes estrategias hipolipemiantes entre hombres y mujeres, informaron una menor indicación de estatinas de alta intensidad en el sexo femenino.²² A diferencia de dichos hallazgos, nuestro trabajo no encontró diferencias entre ambos sexos. El pequeño número de pacientes evaluados en nuestro estudio, las diferencias socioculturales locales o, simplemente, el azar podrían explicar estas diferencias.

La utilización de estatinas en la 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.²³ Probablemente, el preconceito de potenciales efectos adversos con dosis más altas de estatinas por parte de los médicos y los pacientes sea una barrera para la correcta indicación de estos fármacos. Asimismo, el control de los factores de riesgo, incluida la dislipidemia, y la utilización de fármacos útiles en prevención cardiovascular, es peor en los países de menores recursos o de escasos ingresos, como los de nuestra región.²⁴

Sin embargo, la proporción de sujetos evaluados que recibían estatinas de alta intensidad en nuestro trabajo fue similar a la encuesta EUROASPIRE V, recientemente publicada. En este trabajo europeo, que analizó a 8261 pacientes a los 6 meses de haber presentado un evento cardiovascular, demostró que, si bien el 84% estaba tratado con estatinas, solo el 50% de ellos recibía tratamiento hipolipemiante de alta intensidad.²⁵ Sin embargo, en nuestro estudio, una mayor proporción de sujetos alcanzó la meta de LDLc < 70 mg/dl (44.9%) en comparación con el estudio europeo (32%).

Si bien el LDLc se considera el objetivo terapéutico principal, las guías recientes reconocen al no-HDLc como una meta lipídica relevante.^{14-15,26-27} Este marcador lipídico es fácil de obtener y estima con mayor precisión el total de las partículas aterogénicas.²⁸ Por consenso, la meta de no-HDLc se ubica 30 mg/dl por encima de la meta de LDLc.

En la práctica habitual, muchos pacientes de alto riesgo cardiovascular persisten con un patrón de dislipidemia aterogénica a pesar de haber alcanzado la meta recomendada de LDLc.²⁹ Esto último es clínicamente relevante, ya que no detectar a estos pacientes implica no actuar sobre el riesgo cardiovascular residual. Los resultados de nuestro trabajo apoyan dichos conceptos, ya que el 47.6% no alcanzó la meta de no-HDLc < 100 mg/dl y solo el 39.2% logró cumplir con ambos objetivos terapéuticos (LDLc y no-HDLc).

En síntesis, si bien nuestros resultados están en sintonía con lo que sucede en otras partes del mundo (o, incluso, algo mejor), queda un gran margen para mejorar y, consecuentemente, reducir el riesgo de nuestros pacientes con elevado riesgo cardiovascular. Es claro que utilizar estatinas de alta intensidad mejora el cumplimiento de las metas lipídicas recomendadas. Sin embargo, a pesar de dicho tratamiento, el 44% de nuestros pacientes no obtuvo la meta de LDLc < 70 mg dl. La asociación de terapias no estatinicas (ezetimibe, inhibidores de PCSK9 o ambos) permitiría mejorar la eficacia hipolipemiante con el fin de lograrlas.³⁰

Nuestro estudio tuvo algunas limitaciones. En primer lugar, dado el diseño del trabajo, no pudo excluirse la posibilidad de sesgos. En segundo lugar, en nuestro trabajo utilizamos la fórmula de Friedewald para calcular el LDLc. Dicho cálculo presenta limitaciones ante valores muy bajos de LDLc y ante la presencia de triglicéridos elevados. En tercer lugar, en nuestro estudio no se contemplaron otros factores que podrían estar asociados con la indicación de estatinas de alta intensidad, como la especialidad del médico tratante o la presencia de intolerancia a las estatinas. Finalmente, nuestro trabajo incluyó un número reducido de pacientes de un único centro privado de salud. La validez externa de los resultados, en otros ámbitos de salud, debería investigarse.

CONCLUSIÓN

En esta población de muy alto riesgo cardiovascular, menos de la mitad de los pacientes recibió estatinas de alta intensidad a los 12 ± 3 meses de haber presentado un evento coronario, indicación que fue más frecuente en los pacientes jóvenes. El tratamiento con estatinas de alta intensidad se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar las metas lipídicas de LDLc y no-HDLc recomendadas para esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1071-1080, 2004.
2. Ballantyne C, Raichlen J, Nicholls S, Erbel R, Tardif JC, 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* 117:2458-2466, 2008.
3. Nicholls S, Ballantyne C, Barter P, Chapman J, Erbel R, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 365:2078-2087, 2011.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335:1001-1009, 1996.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389, 1994.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22, 2002.
7. The 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* 339:1349-1357, 1998.
8. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360:1623-1630, 2002.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495-1504, 2004.
10. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, 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* 292:1307-1316, 2004.
11. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 352:1425-1435, 2005.
12. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, 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* 294:2437-2445, 2005.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* pii: S0735-1097(18)39034-X, Nov 8 2018.
14. Sociedad Argentina de Cardiología, Área de Consensos y Normas. Uso apropiado de estatinas en Argentina. Documento de posición. *Rev Arg Cardiol* 86(Supl 1):1-13, 2018.
15. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of

dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37:2999-3058, 2016.

16. Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, et al. REACH Registry Investigators. Modifiable risk factors control and its relationship with 1-year outcomes after coronary artery bypass surgery: Insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 29:3052-3060, 2008.

17. Vedin O, Hagstrom 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* 20:678-685, 2013.

18. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 82:438-445, 2006.

19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670-1681, 2010.

20. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549-559, 2006.

21. Foley TR, Singh GD, Kokkinidis DG, Choy HK, Pham T, Amsterdam EA, et al. High-intensity statin therapy is associated with improved survival in patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 6(7):e005699, Jul 15 2017.

22. Peters SAE, Colantonio LD, Zhao H, Bittner V, Dai Y, Farkouh ME, et al. Sex differences in high-intensity statin use following myocardial infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol* 71:1729-1737, 2018.

23. Rosenson RS, Farkouh ME, Mefford M, Bittner V, Brown TM, Taylor B, et al. Trends in use of high-intensity statin therapy after myocardial infarction, 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol* 69:2696-2706, 2017.

24. Yusuf S, Islam S, Chow CK, 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* 378:1231-1243, 2011.

25. 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* 26(8):824-835, May 2019.

26. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. American Diabetes Association. American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 31:811-822, 2008.

27. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. *J Clin Lipidol* 8:473-488, 2014.

28. Verbeek R, Hovingh GK, Boekholdt SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol: current status as cardiovascular marker. *Curr Opin Lipidol* 26:502-510, 2015.

29. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. *Cardio-vascular risk perception. Clin Investig Arterioscler* 26:274-284, 2014.

30. Siniawski D, Masson W, Rossi E, Damonte J, Halsband A, Pizarro R. Eligibility for the indication of PCSK9 inhibitors according to the recommendations of different scientific societies. *Medicina (B Aires)* 79:104-110, 2019.