

# ¿Todos los pacientes con síndrome metabólico deberían recibir estatinas? Análisis según diferentes estrategias

## *Should all patients with metabolic syndrome receive statins? Analysis according to different strategies*

Dr. Walter Masson,<sup>1,2</sup> Dr. Teo Epstein,<sup>1</sup> Dra. Melina Huerín,<sup>1</sup> Dr. Martín Lobo,<sup>1,2</sup> Dra. Graciela Molinero,<sup>1</sup> Dra. Adriana Angel,<sup>1</sup> Dr. Gerardo Masson,<sup>1</sup> Dra. Diana Millán,<sup>1</sup> Dr. Salvador De Francesca,<sup>1</sup> Dra. Laura Vitagliano<sup>1</sup> y Dr. Alberto Cafferata<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Sociedad Argentina de Lípidos, Córdoba, Argentina.

### Resumen

**Antecedentes:** El síndrome metabólico (SM) se asocia con mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, no hay una indicación absoluta de usar el tratamiento con estatinas solo por el hecho de tener SM.

**Objetivo:** Evaluar dos estrategias de prevención cardiovascular, analizando qué proporción de pacientes con SM serían candidatos a recibir estatinas.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, descriptivo y transversal. Se incluyeron sujetos con SM (definición ATP III), sin diabetes o enfermedad cardiovascular. Se analizaron las recomendaciones para la indicación de estatinas sugeridas por las guías ACC/AHA 2018 y el Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC).

**Resultados:** Fueron incluidos un total de 238 pacientes (media de edad  $52.5 \pm 11.8$  años, 61.8% hombres). Con la aplicación de las guías ACC/AHA 2018, el 41.2% de los pacientes tuvo indicación de estatinas. Siguiendo las recomendaciones de la SAC, el 53.4% de los sujetos debía recibir estatinas (diferencia entre ambas estrategias,  $p = 0.0078$ ). La concordancia entre las dos estrategias en seleccionar los pacientes para la terapia con estatinas fue moderada ( $\kappa = 0.465$ ). Independientemente de la estrategia aplicada, se observó una asociación significativa entre la cantidad de criterios de SM y la proporción de sujetos con indicación de estatinas (ACC/AHA 2018,  $p = 0.03$ ; SAC,  $p = 0.01$ ).

**Conclusión:** No todos los pacientes con SM sin diabetes o antecedentes cardiovasculares evaluados en este estudio tuvieron indicación de recibir estatinas. La estrategia basada en las recomendaciones de la SAC señaló más frecuentemente estatinas, en comparación con la estrategia basada en las guías ACC/AHA 2018.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome metabólico, guías de práctica clínica, estatinas

### Abstract

**Background:** Metabolic syndrome (MS) is associated with an increased cardiovascular risk. However, there is no absolute indication to use statin therapy based only in the presence of MS.

**Objective:** To evaluate two cardiovascular prevention strategies, analyzing what proportion of patients with MS would be candidates for statin therapy.

**Methods:** Multicenter, descriptive and transversal study. Subjects with MS (ATP III definition) without diabetes or cardiovascular disease were included in the study. We analyzed the recommendations for the indication of statins suggested by the ACC/AHA 2018 guidelines and the Position Paper of the Argentine Society of Cardiology (ASC).

**Results:** A total of 238 patients (mean age  $52.5 \pm 11.8$  years, 61.8% men) were included. Applying ACC/AHA 2018 guidelines, 41.2% of patients had statin indication. Following the recommendations of the ASC, 53.4% of the subjects had to receive statins (difference between both strategies  $p = 0.0078$ ). The agreement between the two strategies in selecting patients for statin therapy was moderate ( $\kappa = 0.465$ ). Regardless of the strategy applied, a significant association was observed between the number of MS criteria and the proportion of subjects with statin indication (ACC/AHA 2018,  $p = 0.03$ , ASC,  $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** Not all patients with MS without diabetes or cardiovascular history evaluated in this study had indication of receiving statins. The strategy based on the recommendations of the ASC indicated more frequently statins compared to the strategy based on the ACC/AHA 2018 guidelines.

**KEYWORDS:** metabolic syndrome, practice guidelines, statins

Recibido en abril de 2019 – Aceptado en mayo de 2019  
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:  
Dr. Walter Masson. e-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de trastornos metabólicos que se asocia con mayor riesgo de manifestar enfermedad cardiovascular (CV) y diabetes mellitus. Los componentes principales son: niveles de glucosa y presión arterial elevados, triglicéridos altos, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDLc) disminuido y obesidad abdominal.<sup>1,2</sup> En las últimas dos décadas, diferentes definiciones de SM fueron propuestas por diversas sociedades científicas.<sup>3-5</sup> Una de las definiciones más aceptadas es la propuesta por el tercer informe del comité de expertos del *National Cholesterol Education Program [Adult Treatment Panel III (ATP III)]*.

Existe abundante información que muestra que el SM predice la aparición de enfermedad CV.<sup>6,7</sup> Sin embargo, existe controversia sobre el verdadero valor pronóstico del SM, y algunos autores sugieren que el riesgo CV de estos sujetos no sería homogéneo.<sup>8,9</sup> Por lo tanto, se debe prestar especial atención al tratamiento convencional de los factores de riesgo CV, incluida la dislipidemia, en estos pacientes. En los análisis de subgrupos de varios ensayos clínicos aleatorizados, las estatinas fueron efectivas en reducir los eventos CV en pacientes con y sin SM, respaldando el uso de las estatinas en este grupo particular de individuos.<sup>10-12</sup>

No obstante, las guías de práctica clínica no sugieren utilizar estatinas solo por el hecho de tener SM. Algunas estrategias para el abordaje del riesgo CV sugieren en estos pacientes seguir las normativas utilizadas para la población general.<sup>13,14</sup> Por otro lado, las nuevas guías del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* para el abordaje del colesterol introducidas a fines de 2018, colocan al SM como una situación clínica “potenciadora del riesgo cardiovascular” y, en consecuencia, favorece la indicación de estatinas, al menos en sujetos con riesgo intermedio.<sup>15</sup>

Teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas anteriormente, el objetivo de nuestro trabajo fue evaluar dos estrategias de prevención CV en pacientes con SM, sin diabetes o enfermedad CV previa, analizando qué proporción

de estos sujetos serían candidatos para recibir tratamiento con estatinas, con el fin de establecer las razones que justifican esta indicación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, descriptivo, de corte transversal, de muestras consecutivas, obtenidas en siete centros (consultorios externos) de prevención CV de Buenos Aires y Gran Buenos Aires.

Los pacientes con diagnóstico de SM fueron incluidos en el estudio. Se definió como SM a la presencia de al menos tres de los siguientes cinco criterios (definición ATP III): circunferencia de cintura aumentada (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), triglicéridos elevados (> 150 mg/dl), HDLc disminuido (< 40 mg/dl en hombres y < 50 en mujeres), aumento de la presión arterial (sistólica  $\geq$  130 mm Hg o diastólica  $\geq$  85 mm Hg) y glucosa en ayunas elevada (> 100 mg/dl). Los criterios de exclusión fueron: 1) enfermedad CV previa (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, angioplastia coronaria, cirugía de revascularización coronaria); 2) diabetes mellitus; 3) medicación hipolipemiente, hipoglucemiante o ambas.

En todos los pacientes se realizó una entrevista detallada sobre el perfil de riesgo y un examen físico completo. Se registraron peso y talla y se calculó el índice de masa corporal (IMC), como peso en kilogramos dividido por altura en metros cuadrados. La circunferencia de la cintura se midió en un plano horizontal, a medio camino entre el margen inferior de las costillas y el borde superior de la cresta ilíaca. La presión arterial se registró mediante un manguito de presión arterial oscilométrico, después de al menos 5 minutos de descansar en una silla y apoyando el brazo a nivel del corazón.

Los niveles en sangre de glucosa, colesterol total, HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein cholesterol*, LDLc), triglicéridos, proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), ácido úrico y creatinina se midieron de acuerdo con pruebas bioquímicas estándares. Se analizaron dos estrategias para estimar el riesgo CV y evaluar la necesidad de indicar estatinas:

1) Seguir las recomendaciones del Documento de Posición de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) sobre el uso apropiado de las estatinas.<sup>14</sup> En este caso, se calculó el puntaje de Framingham para eventos coronarios utilizado en el tercer informe del comité de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) sobre detección, evaluación y tratamiento del colesterol sanguíneo elevado en adultos (ATP III), con el que se definió riesgo bajo, moderado o alto si era < 10%, de entre 10% y 19% y  $\geq$  20%, respectivamente.

Siguiendo las sugerencias de dicho documento, y analizando solo individuos en prevención primaria sin diabetes o enfermedad CV, se consideraron a los pacientes como candidatos a recibir estatinas si cumplían algún criterio del siguiente algoritmo: a) LDLc  $\geq$  190 mg/dl o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar; b) insuficiencia renal crónica moderada (tasa de filtrado glomerular [TFG] 30 a 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o grave (TFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), sin hemodiálisis; c) riesgo CV  $\geq$  20% (alto riesgo); d) riesgo CV moderado (10% a 19%) con uno o más factores de riesgo o PCRus > 2 mg/l; e) presencia de ateromatosis subclínica. En este caso, el ultrasonido carotídeo fue utilizado como método no invasivo para detectar la presencia de placas ateroscleróticas.

Se definió placa aterosclerótica carotídea (PAC) si se cumplían los siguientes criterios: 1) pared anormal (espesor medio-intimal  $\geq$  1.5 mm); 2) estructura anormal (protrusión hacia la luz, pérdida de alineación con la pared adyacente); 3) ecogenicidad anormal de la pared.

2) Seguir las recomendaciones de las nuevas guías ACC/AHA 2018 sobre el tratamiento del colesterol.<sup>15</sup> En este caso, se calculó el puntaje de riesgo de enfermedad CV (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, fatal y no fatal) utilizado por dichas guías (*ASCVD calculator*). Se definió riesgo bajo, limítrofe, moderado o alto si era < 5%, de entre 5% y 7.5%, de entre 7.5% y 20% y  $\geq$  20%, respectivamente.

Siguiendo las sugerencias de dicho documento, y analizando solo individuos en prevención primaria sin diabetes o enfermedad CV, se consideraron a los pacientes como candidatos a recibir estatinas

si cumplían algún criterio del siguiente algoritmo; a) LDLc  $\geq$  190 mg/dl y edad entre 20 y 75 años; b) alto riesgo y edad entre 40 y 75 años; c) riesgo intermedio y edad entre 40 y 75 años, ya que se consideró que la presencia de SM era un “potenciador de riesgo” que favorecía la indicación de estatinas.

Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* si la distribución de las variables era normal o con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de *chi* al cuadrado. Se analizó la concordancia entre las dos estrategias en cuanto a la indicación de estatinas utilizando el índice kappa. Se definió acuerdo leve o escaso, aceptable o discreto, moderado, sustancial o casi perfecto si el valor de kappa era < 0.20, de entre 0.21 y 0.40, de entre 0.41 y 0.60, de entre 0.61 y 0.80 y de entre 0.81 y 1, respectivamente.

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución, mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se definió estadísticamente significativo un valor de *p* < 0.01, trabajando con pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13.

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 éticas vigentes.

## RESULTADOS

Un total de 238 pacientes (media de edad 52.5  $\pm$  11.8 años, 61.8% hombres) fueron incluidos en el estudio. Los valores promedios de IMC, HDLc, triglicéridos y colesterol total fueron 32.2  $\pm$  5.2 kg/m<sup>2</sup>, 41.6  $\pm$  9.8 mg/dl, 194.1  $\pm$  86.0 mg/dl y 219.2  $\pm$  35.4 mg/dl, respectivamente. El 62.6% de los pacientes era hipertenso y el 18.5% era fumador activo. Las características basales de la población pueden observarse en la Tabla 1.

Las medianas de los puntajes ACC/AHA 2018 y Framingham fueron 6.2% (RIC 2.9%-12.5%) y 7.0% (RIC 3.0%-13.0%), respectivamente. Con la aplicación del puntaje ACC/AHA 2018, el 40.8%,

Tabla 1. Características de la población.

N = 238	
Variables continuas, media (DE)	
Edad, años	52.5 (11.9)
Presión arterial sistólica, mm Hg	133.9 (13.7)
Presión arterial diastólica, mm Hg	83.2 (10.0)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	32.2 (5.2)
Cintura abdominal, cm	106.9 (13.2)
Colesterol total, mg/dl	219.2 (35.4)
LDLc, mg/dl	138.9 (30.9)
HDLc, mg/dl	51.5 (14.5)
Triglicéridos, mg/dl	194.1 (86.0)
Colesterol no HDL, mg/dl	177.6 (35.7)
Glucemia, mg/dl	104.7 (14.7)
Proteína C-reactiva ultrasensible, mg/l	2.8 (4.4)
Creatinina, mg/dl	0.92 (0.19)
Ácido úrico, mg/dl	6.6 (4.5)
Variables categóricas, %	
Hombres	61.8
Hipertensión arterial	62.6
Tabaquismo activo	18.5
Obesidad	68.5
Insuficiencia renal moderada (TFG 30-59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	10.1
Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	1.3
Placa carotídea	28.2

DE: desviación estándar; TFG: tasa de filtrado glomerular.

13.9%, 31.6% y 13.7% de la población fue clasificada como de riesgo bajo, limítrofe, intermedio o alto, en orden respectivo. Asimismo, según el puntaje de Framingham, el 63.9%, 25.0% y 11.1% de la población fue estratificada como de riesgo bajo, intermedio o alto, respectivamente.

Mediante la aplicación de las guías ACC/AHA 2018, basados en el nivel de LDLc y el puntaje de riesgo, el 41.2% de los pacientes con SM tuvo indicación de estatinas. Por otro lado, al seguir las recomendaciones del Documento de Posición de la SAC, el 53.4% de los sujetos debía recibir estatinas (diferencia entre ambas estrategias  $p = 0.0078$ ).

La concordancia entre las dos estrategias en seleccionar los pacientes para la terapia con estatinas fue moderada ( $\kappa = 0.465$ ). Las razones por las cuales se indicó estatinas según ambas estrategias pueden observarse en las Figuras 1 y 2.

Independientemente de la estrategia considerada, se observó una asociación significativa entre la cantidad de criterios de SM que mostraban los pacientes y la proporción de sujetos con indicación de estatinas (ACC/AHA 2018,  $p = 0.03$ ; SAC,  $p = 0.01$ ; Tabla 2).

En el análisis según el sexo, la indicación de estatinas fue similar al analizar ambas estrategias (ACC/AHA 2018: hombres 41.5% vs. mujeres

Figura 1. Motivos por los cuales los pacientes tendrían indicación de estatinas de acuerdo con el Documento de Posición de la Sociedad Argentina de Cardiología.

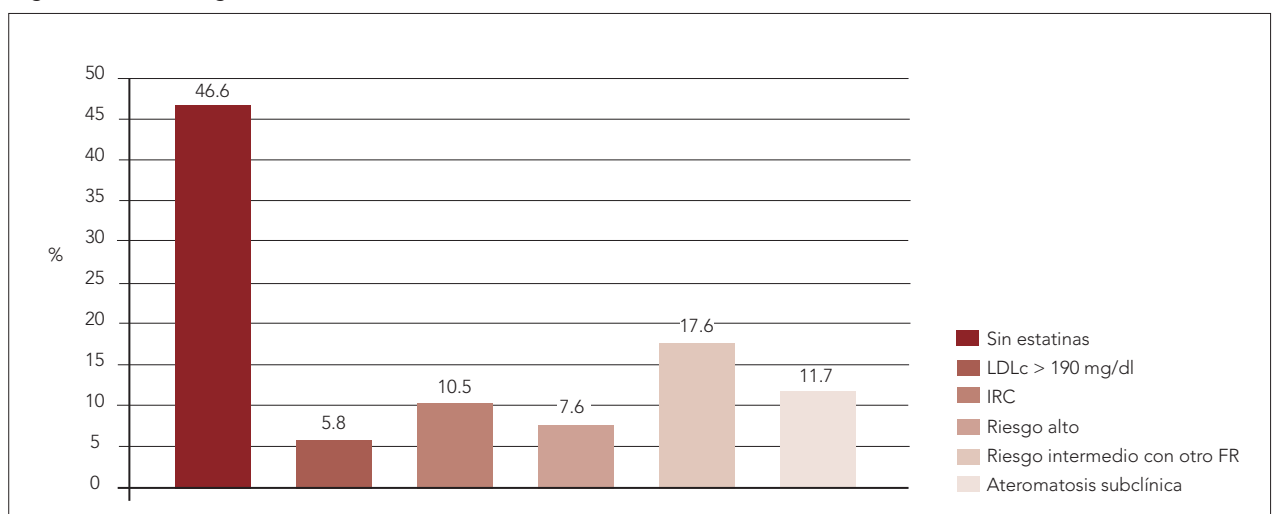


Tabla 2. Proporción de sujetos con indicación de estatinas según el número de criterios de síndrome metabólico.

Número de criterios de SM	ACC/AHA 2018, %	p	SAC, %	p
3	36.7	0.03	45.7	0.01
4	43.7		56.3	
5	57.5		72.5	

40.7%,  $p = 0.89$ ; SAC: hombres 55.8% vs. mujeres 49.5%,  $p = 0.34$ ). Asimismo, la concordancia entre ambos análisis también fue moderada en ambos sexos (hombres: kappa 0.427; mujeres: kappa 0.426). Las razones por las cuales se indicó estatinas, acorde con el sexo, según ambas recomendaciones pueden observarse en las Figuras 3 y 4.

Figura 2. Motivos por los cuales los pacientes tendrían indicación de estatinas de acuerdo con las guías ACC/AHA 2018.

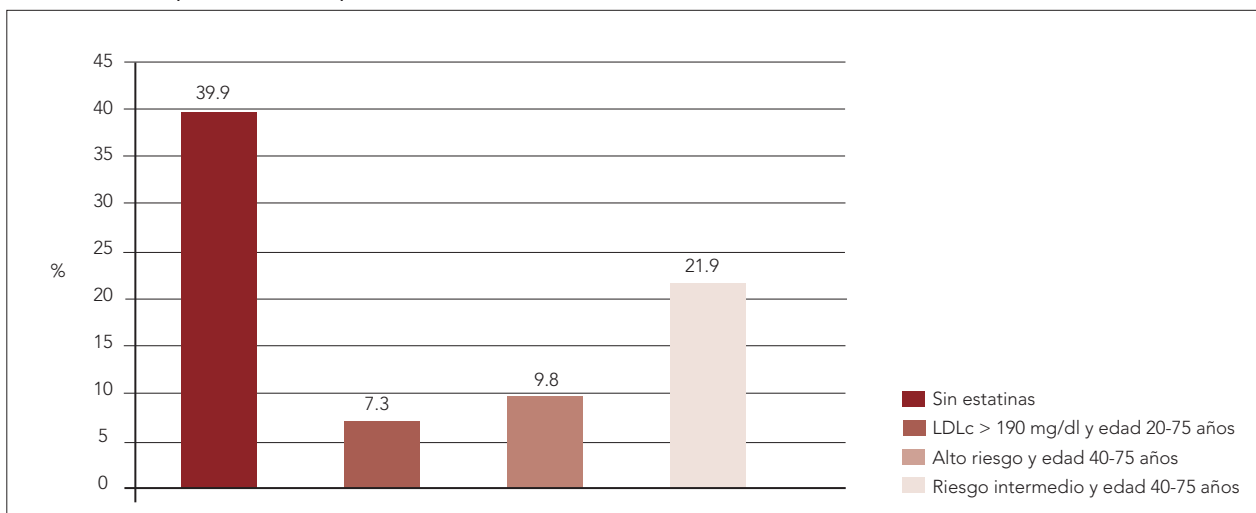


Figura 3. Análisis según el sexo. Motivos por los cuales los pacientes tendrían indicación de estatinas de acuerdo con el Documento de Posición de la Sociedad Argentina de Cardiología.

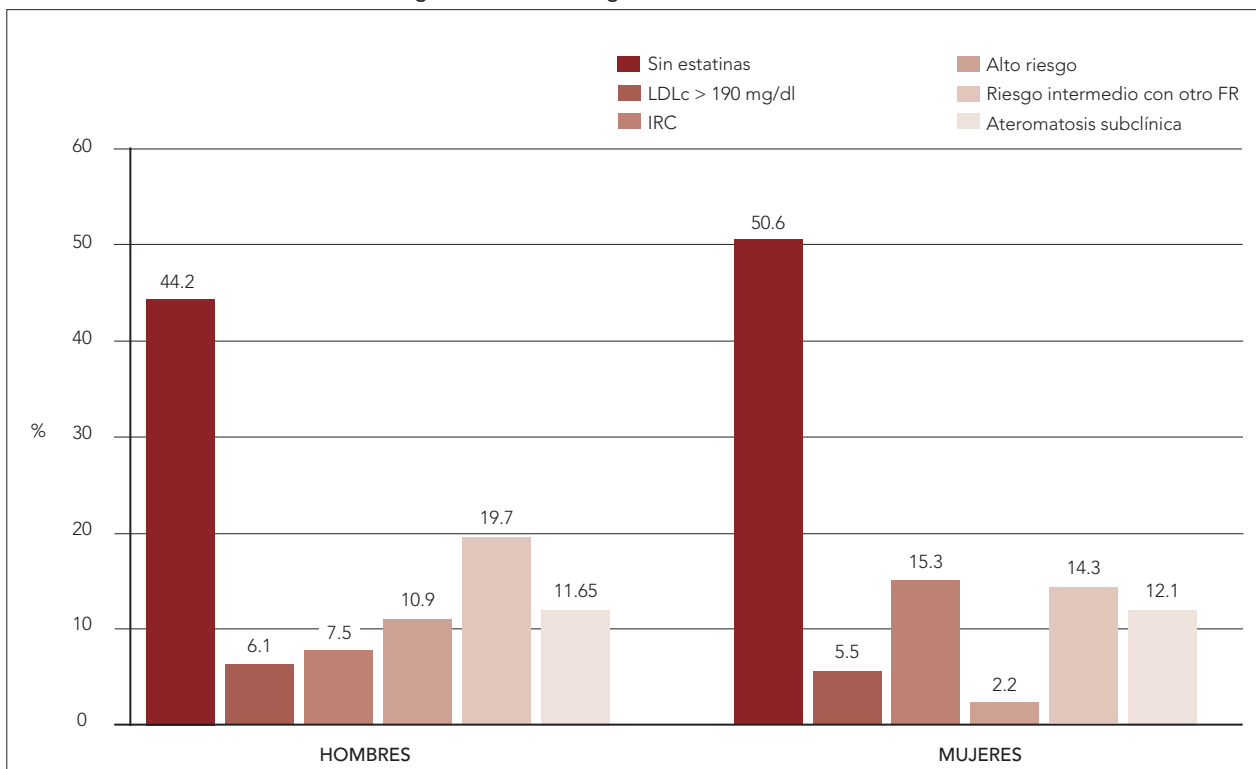
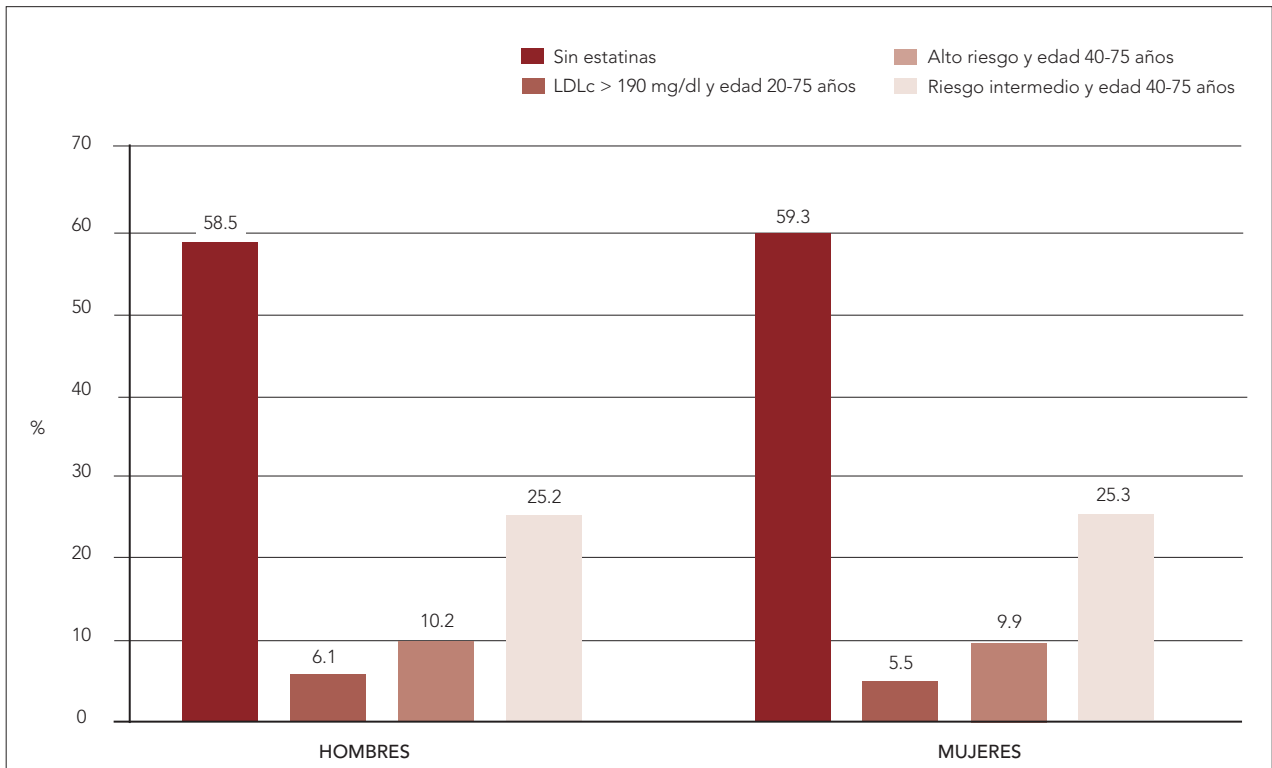


Figura 4. Análisis según el sexo. Motivos por los cuales los pacientes tendrían indicación de estatinas de acuerdo con las guías ACC/AHA 2018.



## DISCUSIÓN

El SM supone una condición de mayor riesgo para presentar enfermedad CV, con alta morbilidad y mortalidad asociadas.<sup>16</sup> Además, su prevalencia es elevada en personas que reciben atención primaria.<sup>17,18</sup>

Una revisión sistemática que incluyó 5634 sujetos en prevención primaria mostró que las estatinas, en comparación con placebo, reducen los eventos CV un 25%, los eventos coronarios un 27% y los accidentes cerebrovasculares un 22%.<sup>19</sup>

Las estatinas reducen todas las apolipoproteínas que contienen apolipoproteína B, y ciertos marcadores inflamatorios como la PCRus.<sup>20,21</sup> Estos parámetros están frecuentemente aumentados en los pacientes con SM, por lo que habría que esperar un efecto beneficioso de dichos fármacos en este grupo de individuos.<sup>22</sup>

Sin embargo, a la fecha, no se ha efectuado ningún estudio aleatorizado que haya incluido solo pacientes con SM. El estudio JUPITER, que comparó el efecto

de la rosuvastatina 20 mg vs. placebo en 17 802 sujetos con LDLc considerado “normal” (< 130 mg/dl), con PCRus  $\geq$  2 mg/l, incorporó una considerable proporción de sujetos con SM (41%).<sup>23</sup> Los análisis de subgrupos de dicho ensayo mostraron el mismo efecto beneficioso en cuanto a la reducción de eventos CV en el grupo con o sin SM.<sup>12</sup> Asimismo, pero en pacientes en prevención primaria de menor riesgo, el uso de lovastatina y pravastatina redujo los eventos CV de forma similar en sujetos con o sin SM, incluidos en los estudios AFCAPS/TECAPS y MEGA, respectivamente.<sup>11,24</sup> Del mismo modo, pero analizando poblaciones en prevención secundaria (estudios 4S y TNT), la simvastatina y la atorvastatina a altas dosis se asociaron con una reducción significativa de los eventos CV en sujetos con SM.<sup>10,25</sup>

Sin embargo, a pesar de acordar que la presencia de SM implica más riesgo CV, y que las estatinas han demostrado ser efectivas en este grupo de pacientes, las guías de práctica clínica no sugieren utilizar estatinas solo por el hecho de tener SM, más aún si el paciente no es diabético.

El resultado principal de nuestro estudio fue demostrar que no todos los pacientes con SM sin diabetes o enfermedad CV previa deberían recibir estatinas, según las recomendaciones evaluadas. En el caso del Documento de Posición de la SAC, se siguieron los lineamientos para cualquier paciente en prevención primaria. Dado que nuestro estudio no incluyó pacientes con diabetes, los subgrupos de sujetos con valores de LDLc > 190 mg/dl o hipercolesterolemia familiar, insuficiencia renal moderada a grave sin hemodiálisis, puntaje de alto riesgo o riesgo intermedio con algún factor asociado, o bien con ateromatosis subclínica, fueron considerados candidatos para recibir estatinas. El principal motivo en nuestro estudio, según esta estrategia, fue ser estratificado como riesgo moderado con algún factor asociado, tanto en la población general como en los hombres. Avalando dicha conducta, el estudio HOPE-3, que incluyó a muchos pacientes con las características de nuestra investigación, mostró que, en individuos con riesgo intermedio en prevención primaria, la rosuvastatina 10 mg se asoció con una reducción significativa del criterio de valoración primario (muerte CV, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular), en comparación con el placebo.<sup>26</sup>

Las guías ACC/AHA 2018 recientemente publicadas, determinaron que el SM es un “potenciador del riesgo cardiovascular” que inclinaría la balanza para tratar con estatinas, al menos a pacientes con riesgo intermedio. También consideran candidatos a recibir dichos fármacos (siempre tomando en cuenta individuos en prevención primaria sin diabetes) a los sujetos con riesgo alto (> 20%) o con niveles de LDLc > 190 mg/dl. Al aplicar dichas guías en nuestra población, el principal motivo que favoreció la indicación de estatinas también fue pertenecer al riesgo intermedio, tanto en la población total como en ambos sexos.

Al comparar ambas estrategias, la concordancia fue moderada. Esto último implica que no necesariamente los mismos pacientes fueron clasificados como candidatos a recibir estatinas por ambas recomendaciones. El Documento de Posición de la SAC fue más sensible al seleccionar pacientes candidatos a recibir dichos fármacos. Probablemente, el hecho de que no tenga una limitación explícita de la edad, o que incorpore otros subgrupos, como

los pacientes con insuficiencia renal crónica o con ateromatosis subclínica, expliquen dichos hallazgos.

Un estudio italiano informó diferencias sustanciales en la indicación de estatinas al analizar un grupo de sujetos en prevención primaria con siete puntajes de riesgo CV distintos.<sup>27</sup> Asimismo, la variabilidad en la indicación de estatinas en prevención primaria, según la utilización de diferentes guías o recomendaciones, ha sido comunicada previamente en nuestro país.<sup>28</sup> Sin embargo, nuestro estudio analiza por primera vez en nuestra región un grupo de pacientes con SM, sin antecedentes CV ni diabetes mellitus.

Este estudio muestra algunas limitaciones: en primer lugar, su diseño de corte transversal con un pequeño número de pacientes. En segundo lugar, todos los participantes fueron incluidos en centros de prevención CV, por lo que pudo existir sesgo de selección. En tercer lugar, si bien existen múltiples definiciones de SM, decidimos utilizar la definición clásica (ATP III), ya que es una de las más utilizadas por la mayoría de los médicos en nuestro país. Finalmente, evaluamos la presencia de ateromatosis subclínica solo con ultrasonido carotídeo. Los resultados podrían haber cambiado si incorporáramos otros métodos, como por ejemplo el puntaje de calcio coronario.

A pesar de sus limitaciones, creemos que nuestra investigación aporta datos regionales sobre el abordaje de los pacientes con SM, sin diabetes o enfermedad CV, que no han sido publicados previamente.

## CONCLUSIÓN

En este estudio, no todos los pacientes con SM sin diabetes o antecedentes CV evaluados tuvieron indicación de recibir estatinas. La estrategia basada en las recomendaciones de la SAC indicó más frecuentemente estatinas, en comparación con la estrategia basada en las guías ACC/AHA 2018.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 20:1640-1645, 2009.
2. Papakonstantinou E, Lambadiaria V, Dimitriadisa G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Curr Vas Pharmacol* 11:858-879, 2013.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-553, 1998.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. *Circulation* 106:3143-3421, 2002.
5. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 28:2745-2749, 2005.
6. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Strong Heart Study Investigators. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 30:1851-1856, 2007.
7. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 56:1113-1132, 2010.
8. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normalweight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol* 58:1343-1350, 2011.
9. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159:758-769, 2013.
10. Pyorala K, Ballentyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Devies MJ, et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatina in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. Subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 27:1735-1740, 2004.
11. Matsushima T, Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Teramoto T, Yokoyama S, et al. The effect of low-dose pravastatin in metabolic syndrome for primary prevention of cardiovascular disease in Japan: a post hoc analysis of the MEGA study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 17:153-158, 2012.
12. Devaraj S, Siegel D, Jialal I. Statin therapy in metabolic syndrome and hypertension post-JUPITER: What is the value of CRP? *Curr Atheroscler Rep* 13:31-42, 2011.
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 252:207-274, 2016.
14. Área de Consensos y Normas de la Sociedad Argentina de Cardiología. Uso apropiado de las estatinas en la Argentina. Documento de posición. *Rev Argent Cardiol* 86(suplemento 1):1-13, 2018.
15. 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* 73(24):3168-3209, 2019.
16. Cabré JJ, Martín F, Costa B, Piñol JL, Llor JL, Ortega Y, et al. Metabolic syndrome as a



- cardiovascular disease risk factor: patients evaluated in primary care. *BMC Public Health* 8:251, 2008.
17. Moebus S, Balijepalli C, Lösch C, Göres L, von Stritzky B, Bramlage P, et al. Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk factor combinations of the metabolic syndrome- A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 9:34, 2010.
18. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, Laatikainen T, Kilkkinen A, et al. Comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care* 31:2368-2373, 2008.
19. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004816, 2013.
20. Chan DC, Barrett PH, Watts GF. The metabolic and pharmacologic bases for treating atherogenic dyslipidaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28:369-385, 2014.
21. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 120:229-243, 2017.
22. Ott C, Schmieder RE. The role of statins in the treatment of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 11:143-149, 2009.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359:2195-2207, 2008.
24. Clearfield M, Downs JR, Lee M, Langerndorfer A, McConathy W, Gotto AM. Implications from the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study for the Adult Treatment Panel III Guidelines. *Am J Cardiol* 96:1674-1680, 2005.
25. Deedwania PC, Shepherd J, Breazna A, DeMicco DA. Effects of high-dose atorvastatina on the cardiovascular risk associated with individual components of metabolic syndrome: a subanalysis of the Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Obes Metab* 18:53-63, 2016.
26. Yusuf, 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* 374:2021-2031, 2016.
27. Giavarina D, Barzon E, Cigolini M, Mezzena G, Soffiati G. Comparison of methods to identify individuals at increased risk of cardiovascular disease in Italian cohorts. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17:311-318, 2007.
28. Masson W, Lobo M, Huerín M, Molinero G, Manente D, Pángaro M, et al. Estratificación del riesgo cardiovascular con diferentes puntajes de riesgo en prevención primaria y sus implicaciones en la indicación de estatinas. *Rev Argent Cardiol* 82:480-486, 2014.