



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

En pacientes de alto riesgo, mientras más bajo el colesterol de baja densidad (c-LDL), mejor: ¿Qué tan bajo y cuál es su grado de recomendación y nivel de evidencia?

In patients at high risk, the lower the low density cholesterol (c-LDL), the better: How low and which is its grade of recommendation and evidence level?

Alonso Merchán, MD.

Bogotá, DC., Colombia.

Posterior a la publicación de la última guía del III Panel sobre Tratamiento en Adultos del Programa Nacional sobre Educación en Colesterol de Los Estados Unidos de Norte-América (ATPIII-NCEP) - año 2004- (1), se publicaron varios estudios clínicos y meta-análisis (9-19) que asignan un valor más claro al concepto «mientras más bajo mejor» para las metas en el colesterol de baja densidad (c-LDL). De acuerdo con las últimas evidencias, en el grupo de pacientes de alto riesgo hoy se propone una recomendación I, con nivel de evidencia A (IA), para una meta de c-LDL menor a 100 mg/dL y una recomendación IIa con nivel de evidencia A, IIa (A), para una meta de c-LDL menor a 70-75 mg/dL. De igual forma, no parece justificarse la clasificación de alto y muy alto riesgo que propone el NCEP-ATPIII (1), ya que en ambas categorías los objetivos o metas en el c-LDL son similares. Se diseñó una tabla (Tabla 3), que permite, en forma sencilla y práctica, calcular la meta u objetivo del c-LDL de acuerdo con el riesgo global de un individuo.

PALABRAS CLAVE: colesterol de baja densidad (c-LDL), alto riesgo, guías del NCEP-ATPIII, recomendación, nivel de evidencia, infarto del miocardio, muerte de origen coronario.

After the publication of the last guidelines of the Panel on Treatment in Adults of the National Cholesterol Education Program III of the United States of America (ATPIII-NCEP) -year 2004- (1), several studies and methanalysis (9-19) have been published, assigning a clearer value to the concept «the lower the better» for the goals on low density cholesterol (c-LDL). According to the last evidences, in the group of high risk patients, a recommendation I is proposed, with evidence level A (IA), for a c-LDL < 100 mg/dL goal and a recommendation II with evidence level A, IIa (A), for a c-LDL < 70-75 mg/dL goal. Likewise, the classification of high and very high risk proposed by the NCEP-ATPIII (1) does not seem to be justified, given that in both categories the objectives or goals in the c-LDL are similar. A table (Table 3) was designed that allows calculating the goal or objective of c-LDL in a simple and practical way, according to the global risk of an individual.

KEY WORDS: low density cholesterol (c-LDL), high risk, ATPIII-NCEP Guidelines, recommendation, evidence level, myocardial infarction, coronary death.

(Rev Colomb Cardiol 2008; 15: 165-171)

Fundación Abood Shaio, Bogotá, DC., Colombia.

Correspondencia: Alonso Merchán V., MD. Fundación Abood Shaio, Bogotá, DC., Colombia. Correo electrónico: alomerchan@hotmail.com

Recibido: 26/06/07. Aprobado: 12/05/08.

Introducción

En 2004, se actualizaron las guías norte-americanas del III Panel de Tratamiento en Adultos del Programa Nacional sobre Educación en Colesterol (NCEP-ATPIII) (1). En ésta se mantuvo la meta de c-LDL menor a 160 mg/dL en pacientes de bajo riesgo. En el riesgo intermedio se recomendó un c-LDL menor a 130 mg/dL; pero, para determinadas circunstancias, se adicionó una nueva categoría denominada riesgo intermedio alto para la cual se dejó como opcional un c-LDL menor a 100 mg/dL. Finalmente, para el alto riesgo se continuó la recomendación de un c-LDL menor a 100 mg/dL pero se propuso como opcional un c-LDL menor a 70 mg/dL, en pacientes que por sus características clínicas deberían considerarse como de muy alto riesgo; es decir, se propusieron dos nuevas categorías de riesgo: riesgo intermedio alto y riesgo muy alto, y dos metas opcionales en c-LDL: menor a 100 mg/L (riesgo intermedio alto) y menor a 70 mg/dL (riesgo muy alto) (1) (Tabla 1).

Desde ese mismo año, se publicaron varios estudios clínicos y meta-análisis realizados en personas de alto riesgo, los cuales demuestran, en forma directamente proporcional y significativa, que disminuir el c-LDL a niveles menores de 70 a 75 mg/dL, se asocia con menor número de eventos cardiovasculares, en comparación con valores superiores (2-7). Con base en estos estudios, es válido analizar las siguientes preguntas en personas de alto riesgo:

1. ¿Qué estudios clínicos proponen que mientras más bajo sea el c-LDL mejor y cuál es el valor propuesto?

2. ¿Qué patologías deben estar en este nivel de c-LDL?

3. ¿Cuál es el grado de recomendación y nivel de evidencia para estas metas en el c-LDL?

4. ¿Debería retirarse la palabra «opcional» y usar «recomendación» en pacientes de muy alto riesgo?

5. ¿Se justifica el uso de la categoría alto y muy alto riesgo como lo propuso la última actualización del NCEP-ATPIII (1)?

¿Qué pacientes se clasifican en la categoría de alto riesgo o mayor a 20%?

En ésta se agrupan condiciones que a diez años presentan riesgo mayor a 20% de presentar infarto o muerte de origen coronario, de acuerdo con estudios clínicos y observacionales (Tabla 1):

a. Pacientes con enfermedad coronaria demostrada (angina o infarto del miocardio) o que se sometieron a revascularización coronaria o en quienes se demuestre isquemia por estudios de provocación de la misma.

b. Otras formas de enfermedad aterosclerótica diferentes a la coronaria; incluye entre otras, enfermedad

Tabla 1

OBJETIVO DEL c-LDL SEGÚN EL CÁLCULO DE RIESGO DE EVENTO CORONARIO A DIEZ AÑOS. ATP III (NCEP): AÑO 2004

Riesgo de evento coronario a diez años	Meta (c-LDL mg/dL)
> 20%	
- Alto riesgo: a) Enfermedad aterosclerótica de cualquier sistema, b) Diabetes mellitus-2, c) Dislipidemia familiar aterogénica, e) Riesgo calculado mayor a 20% en prevención primaria, según tablas de Framingham.	Menor a 100 mg/dL Cercano a 70 mg/dL
- Muy alto riesgo: a) enfermedad cardiovascular asociada a: diabetes mellitus, múltiples factores de riesgo, factores de riesgo no controlados, varios factores de riesgo del síndrome metabólico. b) Evento coronario agudo.	Menor a 70 mg/dL
10% - 20% (más de dos factores de riesgo)	
- Moderado: a) A pesar de más de dos factores de riesgo el riesgo calculado a diez años según Framingham es menor a 10%. b) Síndrome metabólico. c) Diabetes mellitus-1 d) Diabetes mellitus-2 sin otro factor de riesgo incluido microalbuminuria.	Menor a 130 mg/dL Cercano a 100 mg/dL
- Moderadamente alto (10%-20%): a) Que incluya dentro de los factores de riesgo historia familiar de enfermedad coronaria prematura o varios factores de riesgo no controlados. b) Que se asocie con síndrome metabólico.	Menor a 100 mg/dL
< 10%	
- Bajo o latente: 0-1 factor de riesgo	Menor a 160 mg/dL Cercano a 130 mg/dL

Modificada de: Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.

arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal, ataque cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio y enfermedad arterial carotídea.

c. Diabetes mellitus tipo 2. La razón para considerarla como de alto riesgo, se fundamenta en el estudio de Hafner (8) el cual mostró que a 8,5 años, el riesgo de eventos coronarios fatales y no fatales era similar para los diabéticos sin enfermedad coronaria, así como para los no diabéticos con esta condición.

La propuesta del NCEP-ATPIII de considerar como opcional un c-LDL menor a 70 mg/dL en diabéticos con enfermedad cardiovascular previa (1), se apoya en los diabéticos del subestudio HPS (9), quienes fueron aleatorizados a simvastatina o placebo. Del mismo estudio HPS (9), se desprende la recomendación de un c-LDL menor a 100 mg/dL en diabéticos sin enfermedad cardiovascular.

d. Hipercolesterolemia familiar heterocigótica u homocigótica. Estos pacientes se incluyen en esta categoría debido a la alta frecuencia de enfermedad coronaria prematura en personas con esta clase de hipercolesterolemia o en pacientes con valores muy elevados de c-LDL.

e. Pacientes sin enfermedad aterosclerótica clínicamente demostrada (prevención primaria), con más de dos factores de riesgo y que de acuerdo con las tablas de Framingham su cálculo sea mayor a 20% (Tabla 1).

¿Quiénes se agrupan en la categoría de muy alto riesgo?

En 2004, se propuso la categoría de muy alto riesgo (1) y una meta en el c-LDL menor a 70 mg/dL opcional para este grupo. Este riesgo corresponde a personas que tienen asociadas patologías de alta morbi-mortalidad y cuyo riesgo de infarto del miocardio o muerte de origen coronario, es mayor a 20%. La propuesta se basa en los estudios clínicos HPS (9), MIRACL (10), PROSPER (11) y PROVE-IT (12). Las situaciones que se agrupan en este riesgo se resumen en la tabla 1 y son:

- Presencia de enfermedad cardiovascular asociada con las siguientes condiciones: múltiples factores de riesgo, principalmente diabetes mellitus, factores de riesgo muy mal controlados y múltiples variables del síndrome metabólico.

- En síndrome coronario agudo, de acuerdo con el MIRACL (10) y el PROVE-IT (12).

¿En pacientes de alto riesgo, qué estudios clínicos proponen que mientras más bajo sea el c-LDL mejor y qué tan bajo debe ser?

Desde la última actualización del NCEP-ATPIII en 2004 (1), se publicaron varios estudios clínicos con estatinas y meta-análisis cuyos puntos finales consideraron eventos cardiovasculares. En la tabla 2 se resumen estos estudios que muestran la población estudiada, el nivel de c-LDL alcanzado y sus resultados en los puntos finales. Los estudios que se han publicado desde 2004 son:

- En diabéticos, el CARDS (13) y un subestudio del TNT (14).
- En enfermedad coronaria estable, el TNT (15) y el IDEAL (16).
- En síndrome coronario agudo, de la A a la Z (17).
- En ataque cerebro vascular, el SPARCL (18).
- Meta-análisis de dosis altas vs. dosis estándar de estatinas (19).

Conviene hacer énfasis en algunas observaciones del resumen de los últimos estudios (Tabla 2).

Estudio CARDS (13): se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2, asociada a factores de riesgo como hipertensión, microalbuminuria, tabaquismo o retinopatía. En pacientes con c-LDL basal promedio de 130 mg/dL o de 100 mg/dL quienes tomaron 10 mg/día de atorvastatina, se demostró una reducción significativa en el punto final primario cuando se lograron valores promedio de c-LDL de 75 mg/dL.

Subestudio del TNT en diabéticos (14): de 10.001 pacientes con enfermedad coronaria estable que ingresaron al estudio y que fueron aleatorizados a atorvastatina 80 mg/día versus 10 mg/día, se analizaron 1.501 con enfermedad coronaria y diabetes. Con la dosis alta de atorvastatina se alcanzó un c-LDL promedio de 77 mg/dL, en comparación con 101 mg/dL logrado con la dosis baja. Se demostró una reducción significativa en el punto final primario con c-LDL promedio de 77 mg/dL.

Los resultados del CARDS (13) y el subestudio en diabéticos del TNT (14), apoyan el concepto de una meta en el c-LDL por debajo de 70 a 75 mg/dL en pacientes con diabetes asociada a factores de riesgo o enfermedad coronaria y estas son las metas propuestas como opcionales por el NCEP-ATPIII (1).

Tabla 2
ESTUDIOS CON EVENTOS CLÍNICOS COMO PUNTOS FINALES DESDE 2004
Estudios clínicos con atorvastatina desde 2004

Estudio	Población/ Intervalo	c-LDL (mg/dL)	PF primario RR (IC 95%)	PF secundario
CARDS/04 Seg: 4 años n= 2.838	DM con FR Atorvastatina 10 Placebo	Prom. 118 75 116	IM, angina, ACV mort. cor. RVM, Re 0,67 (0,48-0,83)	Mort. total cualquier evento C/V del PF primario
TNT/05 Seg: 4,9 años n=10.001	E. Cor. Est Atorvastatina 80 Atorvastatina 10	Bas < 130 77 101	Mort. cor. IM, ACV, reanimación 0,78 (0,69-0,89)	Angina IC/Hospitalización RVM
TNT-DM/06 n=1.501/10.001	Subestudio DM	Igual	Igual (ACV) 0,75 (0,58-0,97)	Angina, IC, RVM, PFP ACV
IDEAL/05 Seg: 4,8 años n= 8.888	E. Cor. Est Atorvastatina 80 Simvastatina 20-40	Prom. 121 80 100	Mort. cor. IM., Rean. 0,89 (0,78-1,01)	RVM EAP C/V + IC
SPARCL/06 Seg: 4,9 años n= 4.731	ACV/AIT Atorvastatina 80 Placebo	Prom. 133 73 129	ACV fatal y no fatal 0,84 (0,71-0,99) AIT 0,74 (0,60-0,91)	IM EC mayor + EAP, RVM, angina

En **negrilla** los componentes que presentaron significativa RR. IM: infarto del miocardio. EAP: enfermedad arterial periférica. ACV/AIT/: ataque cerebrovascular/ataque isquémico transitorio. RVM: revascularización. F: factor de riesgo. IC: insuficiencia cardiaca. DM: diabetes mellitus. EC: evento coronario. A. Merchán V/2007.

TNT (15): en éste se comparó el uso de 80 mg/día y 10 mg/día de atorvastatina en 10.001 pacientes con enfermedad coronaria estable. Con la primera dosis se obtuvo un c-LDL de 77 mg/dL y con la segunda uno de 101 mg/dL. En forma significativa, el c-LDL más bajo mostró reducción significativa del punto final primario y entre sus componentes se obtuvo una reducción significativa para infarto miocárdico no fatal y ataque cerebrovascular fatal y no fatal. En el punto final secundario, se observó una reducción significativa para revascularización coronaria, angina y falla cardiaca. Con estos hallazgos, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norte América (FDA, por sus siglas en Inglés), aprobó el uso de atorvastatina a dosis de 80 mg/día en pacientes con enfermedad coronaria estable, para reducir el riesgo de infarto del miocardio no fatal, ataque cerebrovascular fatal y no fatal, angina, revascularización y falla cardiaca. De igual forma, la meta de c-LDL por debajo de 70-75 mg/dL es válida en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria estable.

IDEAL (16): aquí se compararon dosis de 80 mg/día de atorvastatina contra 20 a 40 mg/día de simvastatina, en 8.888 personas con antecedente de infarto del miocardio y c-LDL basal de 127 mg/dL. Con atorvastatina se alcanzó un c-LDL de 80 mg/dL versus 100 mg/dL con

simvastatina y los resultados en los puntos finales fueron significativos con el c-LDL más bajo. Sus análisis apoyan los resultados del TNT con respecto a que se prefieren c-LDL bajos a c-LDL mayores para reducir eventos cardiovasculares. Así mismo, los estudios IDEAL (16) y PROVE-IT (12), sustentan que en el paciente con síndrome coronario agudo el c-LDL meta debe estar por debajo de 75 mg/dL.

SPARCLE (18): en éste se demuestra una reducción significativa en la recidiva de ataque cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio con el uso de 80 mg/día de atorvastatina cuando se alcanza un c-LDL promedio de 73 mg/dL, en comparación con placebo y c-LDL mayor. De otra parte, en los puntos finales secundarios se observó una reducción significativa de eventos coronarios. Este es el primer estudio realizado en pacientes con ataque cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio y sugiere que en pacientes con esta patología la meta de c-LDL debe ser cercana a 70-75 mg/dL.

Un reciente meta-análisis (19) analizó cuatro estudios, dos en pacientes con enfermedad coronaria estable (TNT e IDEAL) (15, 16) y dos con síndrome coronario agudo (PROVE-IT y A to Z) (12, 17). En estos cuatro

estudios se utilizaron dosis altas de estatinas (80 mg/día de atorvastatina o simvastatina) que lograron un c-LDL promedio de 75 mg/dL versus dosis estándar de estatinas (10 mg/día de atorvastatina o 40 mg/día de simvastatina), que permitieron alcanzar un c-LDL promedio de 101 mg/dL. Los resultados fueron significativos cuando se lograron c-LDL bajos versus los más altos, sobre reducción en la mortalidad coronaria o total, evento coronario y ataque cerebro vascular.

Cambios que deben plantear las guías del NCEP-ATPII (1) de acuerdo con los nuevos estudios clínicos

De acuerdo con los nuevos estudios clínicos que se publicaron después de la última guía del NCEP-ATPIII (1), se deben hacer las siguientes consideraciones:

1. En diabéticos tipo 2 asociada a factores de riesgo pero sin enfermedad cardiovascular asociada, se recomienda un c-LDL menor a 100 mg/dL, para buscar una meta cercana a 70-75 mg/dL. Esta recomendación la aportan los estudios HPS (9) y CARDS (13).

Es factible recomendar un c-LDL menor a 130 mg/dL, en casos de diabéticos menores de 40 años sin otro factor de riesgo asociado.

2. En pacientes con diabetes asociada a enfermedad cardiovascular, es prudente cambiar el término «opcional» utilizado por el NCEP-ATPIII (1), por «recomendación», a la meta del c-LDL menor a 75 mg/dL. Esta recomendación la aporta el subestudio en diabéticos (14) del estudio TNT (15).

3. En pacientes con enfermedad coronaria estable es prudente cambiar el término «opcional» por «recomendación», a la meta del c-LDL menor a 75 mg/dL.

La recomendación se basa en el estudio TNT (15) y en el meta-análisis que compara dosis altas y bajas de estatinas (19).

4. En pacientes con síndrome coronario agudo es prudente cambiar el término «opcional» por «recomendación», a la meta del c-LDL menor a 75 mg/dL. Esta recomendación la aportan los estudios PROVE IT (12) e IDEAL (16) y el meta-análisis que compara dosis altas y bajas de estatinas (19).

5. En pacientes con ataque cerebro vascular/ataque isquémico transitorio, es prudente adicionar estas enfermedades entre el grupo de pacientes de alto riesgo y proponer el término «recomendación», a la meta del c-LDL menor a 75 mg/dL para disminuir su recidiva y la de eventos coronarios. La recomendación la aporta el estudio SPARCL (18).

De acuerdo con los estudios anteriores, la meta a recomendar en el c-LDL es cercana a 70-75 mg/dL en los pacientes con enfermedad coronaria estable con o sin diabetes mellitus tipo 2, en síndrome coronario agudo, en diabéticos tipo 2 con cualquier factor de riesgo cardiovascular y en pacientes que hayan presentado ataque cerebro vascular o ataque isquémico transitorio. De otra parte, no parece útil la sub-clasificación de «alto riesgo» y «muy alto riesgo» como lo propone el NCEP-ATPIII (1), ya que en ambas categorías el c-LDL objetivo es menor a 75 mg/dL; debería adoptarse sólo «alto riesgo» para todo este grupo de pacientes (Tabla 1).

Grado de recomendación y nivel de evidencia para el c-LDL en pacientes con alto riesgo de evento coronario

Con base en la metodología propuesta por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA por sus siglas en Inglés) para el desarrollo de guías en la práctica clínica (20), se proponen las siguientes recomendaciones y niveles de evidencia para la meta u objetivo en el c-LDL:

- Recomendación I, nivel de evidencia A (IA), para la meta de un c-LDL menor a 100 mg/dL.
- Recomendación IIa, nivel de evidencia A (IIa) (A), para la meta de un c-LDL menor a 70 mg/dL.

Las siguientes patologías están catalogadas con las recomendaciones IA y IIa (A) para la meta del c-LDL, de acuerdo con las siguientes guías:

1. Pacientes con enfermedad coronaria y otras enfermedades ateroscleróticas cardiovasculares. Guías 2006 ACC/AHA para prevención secundaria (21).
2. Pacientes con angina estable. Guías 2007 ACC/AHA (22).
3. Pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (angina inestable/infarto). Guías 2007 ACC/AHA (23).
4. Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST (infarto del miocardio). Guías 2008 ACC/AHA (24).
5. Para la prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes de alto riesgo. Recomendación IA para una meta en el c-LDL menor a 100 mg/dL y IIa (A) para una meta de 80 mg/dL. Guías europeas 2007 para la prevención de la enfermedad cardiovascular (25).

Tabla 3
OBJETIVO DEL c-LDL SEGÚN EL CÁLCULO DE RIESGO GLOBAL DE EVENTO CORONARIO A DIEZ AÑOS

Riesgo de evento coronario a diez años	Meta de c-LDL mg/dL
> 20%	
- <i>Alto riesgo:</i> a) Enfermedad aterosclerótica de cualquier sistema (enfermedad cardiovascular), asociada o no a múltiples factores de riesgo o síndrome metabólico. b) Diabetes mellitus-2 asociada a otro factor de riesgo o a enfermedad cardiovascular. c) Dislipidemia familiar aterogénica. d) Síndrome coronario agudo. e) ACV/AIT. f) Riesgo calculado mayor a 20% en prevención primaria, según tablas de Framingham.	Menor a 100 mg/dL Cercano a 70 mg/dL Recomendación I (A) Menor a 70 mg/dL Recomendación IIa (A)
10% - 20% (más de dos factores de riesgo)	
- <i>Moderado:</i> a) A pesar de más de dos factores de riesgo el riesgo calculado a 10 años según Framingham, es menor a 10%. b) Síndrome metabólico. c) Diabetes mellitus-1. d) Diabetes mellitus-2 sin otro factor de riesgo incluido microalbuminuria.	Menor a 130 mg/dL Cercano a 100 mg/dL
- <i>Moderadamente alto (10-20%):</i> a) Que incluya dentro de los factores de riesgo historia familiar de enfermedad coronaria prematura o varios factores de riesgo no controlados. b) Asociado con síndrome metabólico.	Menor a 100 mg/dL
< 10%	
- <i>Bajo o latente:</i> 0-1 factor de riesgo	Menor a 160 mg/dL Cercano a 130 mg/dL

Conclusiones

Propuesta de una nueva tabla para la meta u objetivo en el c-LDL de acuerdo con el riesgo de eventos coronarios (infarto del miocardio o muerte de origen coronario) a diez años

Con base en el análisis de esta revisión, se propone una tabla que, en forma sencilla y práctica, busque una meta u objetivo en el c-LDL con base en el riesgo global en un individuo en particular. Es importante resaltar que una vez se logre la meta en el c-LDL, se buscarán como objetivos secundarios la meta mayor a 40 mg/dL en el colesterol de alta densidad y menor a 150 mg/dL en los triglicéridos, o en su defecto, se buscará la meta en el colesterol-no-HDL de acuerdo con el riesgo del individuo (Tabla 3).

Bibliografía

- Grundey SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- La Rosa JC, Grundey SM, Waters DD, et al. For the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
- Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. Study in diabetes from the TNT Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220-1226.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose of atorvastatin vs. usual-dose of simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A to Z investigators. 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: 1307-1316.
- The SPARCL investigators. The Stroke Prevention by Aggressive Reductions in Cholesterol Levels. High-dose of atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-559.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-445.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- MRC/BHF Heart protection study (HPS) of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
- Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes. For the Myocardial Ischaemic Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study. *JAMA* 2001; 285: 711-718.
- Shepherd J, Blaw GJ, Murphy MB, et al. PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease: a randomized controlled trial. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. PROVE-IT. *N Engl J Med* 2004; 350: 15-24.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. Study in diabetes from the TNT Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220-1226.
- La Rosa JC, Grundey SM, Waters DD, et al. For the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose of atorvastatin vs. usual-dose of simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A to Z investigators. 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: 1307-1316.

18. The SPARCL investigators. The Stroke Prevention by Aggressive Reductions in Cholesterol Levels. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-559.
19. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-445.
20. Antman EM. Methodology and policies from the ACC/AHA Task Force on practice guidelines 2006. Disponible en: <http://www.acc.org>.
21. Smith SC, Allen J, Blair SN. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.
22. Fraker TD, Fihn SD. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007; 116: 2767-2772.
23. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable/non-ST elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 803-877.
24. Antman E, Hand M, Armstrong PWW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 211-247.
25. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2414.