

## Prevención de eventos coronarios con estatinas. Menos Les siempre mejor? Un análisis basado en evidencias

DANIEL SINIAWSKI\*°, ARTURO CAGIDE\*\*°

\* Médico Asociado al Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires

\*\* Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires

Dirección para separatas: Dr. Daniel Siniawski, Vidt 1670,2' "B", (1425) Buenos Aires, Argentina

° Miembro Titular SAC

Las estatinas han probado su eficacia y seguridad **en el** tratamiento del paciente hipercolesterolemico. En prevención primaria reducen la morbimortalidad coronaria, mostrando en prevención secundaria un impacto significativo sobre la mortalidad total. Los resultados de los ensayos clínicos efectuados con estatinas corroboraron, en gran parte, la utilidad de los lineamientos establecidos por el *National Cholesterol Educating Program* (NCEP); sin embargo, recientes análisis de subgrupos agregan algunos conceptos novedosos y de gran utilidad práctica. En prevención primaria con hipercolesterolemia moderada y factores de riesgo asociados se lograría un beneficio máximo con reducciones del colesterol LDL del 25%, independiente del colesterol LDL basal. Con colesterol LDL "promedio" las estatinas son útiles; al tratar individuos con colesterol HDL por debajo del promedio y factores de riesgo asociados. En prevención secundaria el beneficio disminuye marcadamente por debajo de los **125 mg/dl de colesterol LDL, lo que** plantea la necesidad de individualizar en que pacientes es necesario bajar los 100 mg/dl sugeridos por el NCEP **y** en cuales investigar la asociación con otras alteraciones metabólicas. Además, es probable que las estatinas brinden una protección adicional a la que genera la reducción del colesterol LDL. Aplicar estos conceptos con criterio clínico permitiría utilizar esta eficaz intervención terapéutica con la mejor relación costo/beneficio. REV ARGENT CARDIOL 1998; 66 (5): **505-512.**

*Palabras clave* **Hipercolesterolemia - Ensayos con estatinas - Prevención primaria - Prevención secundaria  
Eventos coronarios**

Estudios epidemiológicos, como el Framingham, (1) MRFIT (2) y, posteriormente, el PROCAM, (3) mostraron una fuerte relación entre el incremento en la colesterolemia y la incidencia de enfermedad arterial coronaria (EAC). Estudios comparativos posteriores evidenciaron la superposición existente entre niveles de colesterol total (CT) en la población general y en pacientes con EAC. (4) Aproximadamente un 35% de los enfermos coronarios tienen un CT < 200 mg/dl y un 65 a 70% de ellos una concentración menor de 240 mg/dl. (4, 5)

Múltiples ensayos de intervención, publicados en la década del '80 (Helsinki, LRC-CPPT, STARS, Oslo), (6) comunicaron que reducir el CT 1% se correspondía con una disminución del 2% del riesgo de adquirir EAC, sugiriendo que "menos es siempre me-

hor"; sin embargo, esta relación (debido a la falta de disponibilidad, en ese momento, de drogas potentes como las estatinas) fue validada solo hasta un 16% de reducción del CT, planteándose dudas en cuanto a la persistencia de su continuidad en concentraciones más bajas. (7)

Utilizando estos argumentos, y considerando que el MRFIT demostró un exponencial incremento de la mortalidad coronaria con valores de CT > 200 mg/dl, se establecieron en 1993 las guías del NCEP, (8) que recomiendan niveles de colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) menores a 100 mg/dl en prevención secundaria y de 160 mg/dl en prevención primaria (< 130 mg/dl cuando se asocian dos o más factores de riesgo).

Los importantes ensayos clínicos con estatinas

publicados en los últimos 4 años confirmaron globalmente la utilidad de estas guías, pero dejaron abiertos algunos interrogantes relevantes, por sus implicancias epidemiológicas e impacto en la práctica médica cotidiana.

¿Cuáles son los criterios actuales en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia moderada a severa?

Las estatinas demostraron ser efectivas para reducir la morbimortalidad en pacientes con niveles elevados de C-LDL (> 160 mg/dl). En prevención secundaria, el 4S (9) objetivó, en pacientes con angina crónica o posinfarto de miocardio (IM) y C-LDL promedio de 188 mg/dl, la utilidad del simvastatin para disminuir el riesgo de eventos coronarios mayores (ECM) y, por primera vez, el impacto de las estatinas sobre la mortalidad total. Análisis de subgrupos demostraron la eficacia de esta intervención en todos los niveles de C-LDL basal, divididos en cuartiles (el más bajo de 116 a 170 mg/dl), (10) y una estrecha correlación entre la disminución del C-LDL obtenido a un año de seguimiento y la reducción de eventos futuros. (11)

En prevención primaria el WOSCOPS (12) evidenció la utilidad del pravastatin en hombres de 45 a 64 años de edad con hipercolesterolemia moderada (C-LDL promedio 192 mg/dl), observándose una significativa reducción de ECM (muerte coronaria o IM no fatal) con una disminución de la mortalidad total

del 22% ( $P = 0,051$ ). Subanálisis de este estudio permitieron obtener importantes conclusiones adicionales: 1) la relación costo/beneficio se incrementa con la detección del paciente de mayor riesgo; (13) 2) al dividir la población en quintiles de reducción del C-LDL se obtuvo un beneficio máximo (reducción de riesgo del 47%), con una caída del C-LDL del 24% (-19 a -28%), lo que resultó ser independiente de los valores de C-LDL basales; (14) y 3) comparando la tasa de eventos en pacientes tratados con pravastatin con la del grupo placebo o con la calculada con la ecuación de riesgo del Framingham, a niveles similares de colesterol, los pacientes medicados tuvieron una significativa menor incidencia de eventos, lo que sugeriría una acción adicional de las estatinas (menos agregación plaquetaria, mayor función endotelial, menos moléculas lipídicas remanentes, efecto antiinflamatorio) a la simple reducción de la colesterolemia. (14)

Como se ejemplifica en la Figura 1, el pravastatin produciría, al disminuir entre un 19 y 28% los niveles basales elevados de C-LDL (175-230 mg/dl), un desplazamiento de la curva de eventos hacia la derecha y hacia abajo de la curva epidemiológica, (15) lo que justificaría que reducciones moderadas del colesterol generen un beneficio mayor que el esperado. Es importante recordar que menos de un cuarto de la población general (entre 30 y 69 años) tiene niveles elevados de colesterolemia (> 160 mg/dl). (4)

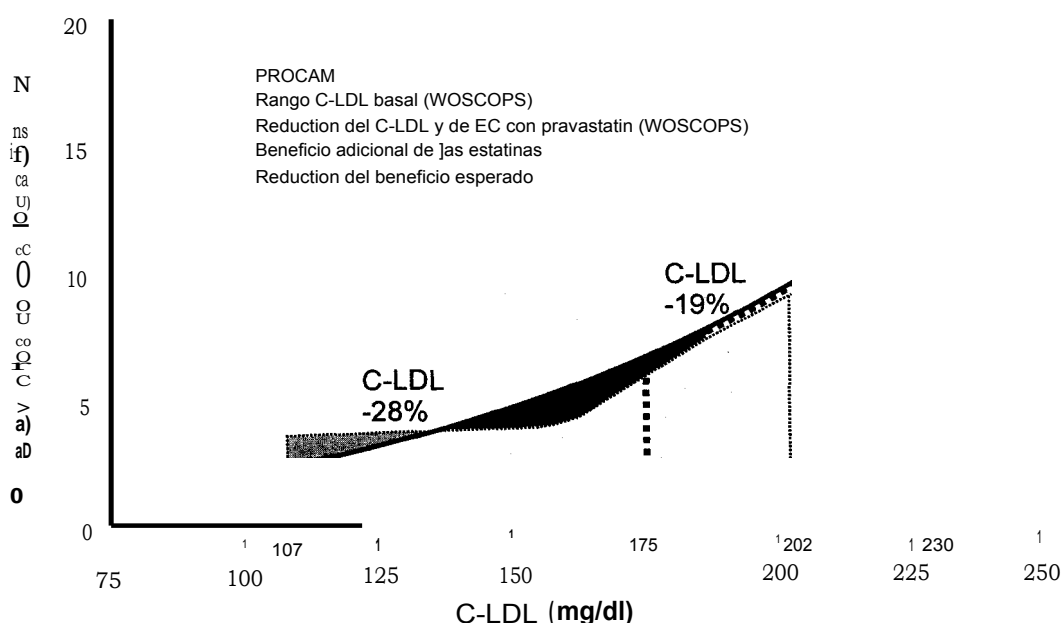


Fig. 1. Comparación entre una típica curva de eventos coronarios (EC) en una población general (PROCAM ajustado a 5 años) y el cambio de morfología que se produciría al administrar pravastatin (WOSCOPS). En el intervalo entre 140-180 mg/dl, con una reducción de C-LDL de = 25% (-19 a -28%) y a niveles similares de C-LDL las estatinas brindarían un beneficio adicional significativo. Por debajo de los 140 mg/dl este efecto beneficioso se reduciría marcadamente y en los niveles más bajos de C-LDL la reducción de eventos sería menor a la esperable en un estudio epidemiológico. Las curvas de eventos se infirieron con datos extrapolados de las referencias 12, 14 y 15.

¿Qué dudas nos planteamos cuando tratamos cerca del 80% de la población con niveles de colesterol "promedio" o "normal" (C-LDL < 160 mg/dl)?

Consideramos que hay que responder dos interrogantes primordiales:

a) ¿Hasta que umbral de C-LDL las estatinas brindan beneficios?

b) Una vez decidido el tratamiento, ¿qué niveles de C-LDL debemos obtener?

Un análisis basado en las evidencias brindadas por los últimos ensayos de intervención con estatinas, CARE (pravastatin), Post CABG (lovastatin + colestiramina), LIPID (pravastatin), AFCAPS/TextCAPS (lovastatin) y análisis de subgrupos recientes del 4S y CARE, permite aclarar parte de esta problemática.

### 1) Prevención primaria

El AFCAPS/TextCAPS (16) mostró que tratando con lovastatin individuos con niveles promedio de colesterol (C-LDL basal  $150 \pm 17$  mg/dl) y C-HDL por debajo del promedio de la población (hombres: 36 mg/dl; mujeres: 40 mg/dl) se redujo en un 37% el riesgo de los siguientes eventos combinados: muerte súbita, IM fatal, IM no fatal o angina inestable, sin modificarse significativamente la mortalidad coronaria ni total. Con una disminución del 25% ( $115 \pm 20$  mg/dl) del C-LDL se observó, a 5 años, una caída en la incidencia acumulativa de eventos del 6,8% al

4%. En el análisis de subgrupos se observó una tendencia a una mayor reducción del riesgo de eventos en el tercio con C-LDL basal más elevado ( $> 157$  mg/dl) que en los dos tercios inferiores, que mostraron, además, un umbral de beneficio. Los autores concluyeron que la ampliación en la indicación de estatinas, con niveles promedio de C-LDL y C-HDL por debajo del promedio de la población, es costo/efectiva, sugiriendo la necesidad de una modificación en las guías del NCEP en prevención primaria y la incorporación del C-HDL en la toma de decisiones terapéuticas. (16, 17) La información que brinda este estudio puede establecer una continuidad con los niveles más bajos de C-LDL del WOSCOPS.

El progresivo menor beneficio en la prevención de ECM observado, al tratar valores más bajos de C-LDL, se explicaría solo parcialmente por la menor incidencia de eventos observados al bajar los 130 mg/dl de C-LDL, ya que además, como se grafica en la Figura 2, la tasa de eventos observada al utilizar estatinas, en prevención primaria, con niveles promedio de colesterol (a diferencia de lo que ocurre con niveles elevados) sería algo mayor a lo esperado en niveles similares de C-LDL de la población general, con un ligero desplazamiento de la curva de eventos (en las concentraciones más bajas de C-LDL) hacia arriba y a la izquierda de la epidemiológica. Este fenómeno se podría justificar por el ha-

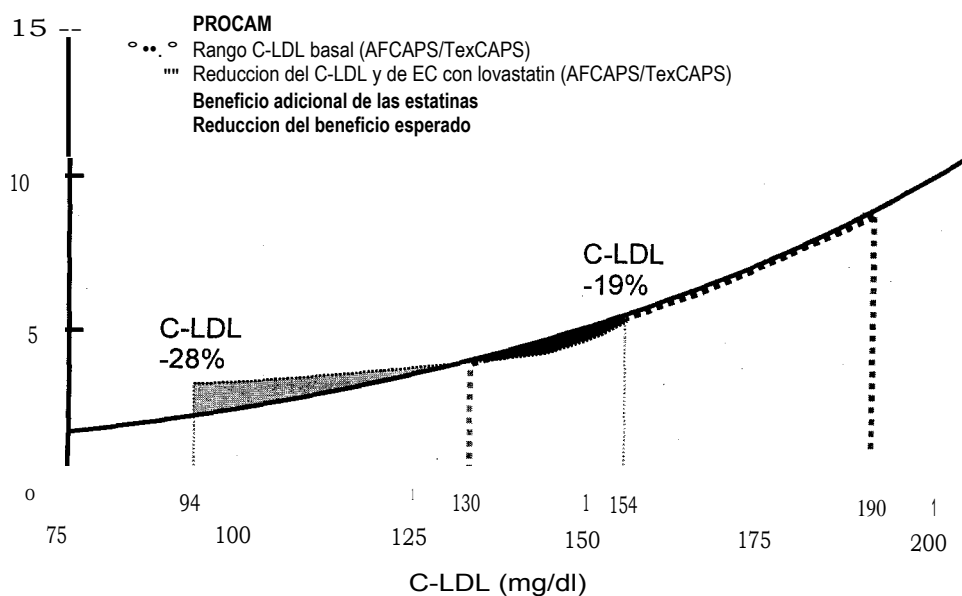


Fig. 2. Ensayo AFCAPS/TextCAPS. Especulando con que el pico de beneficio se encontrara, como en el WOSCOPS, entre el 19 y 28% de reducción del C-LDL, solo una pequeña proporción de la población del AFCAPS/TextCAPS (con los niveles más elevados de C-LDL) se beneficiaría con una reducción adicional de eventos, no vinculada con la caída del C-LDL. En el resto de los participantes del AFCAPS/TextCAPS, la reducción de eventos coronarios (EC) sería algo inferior a la que se observa en niveles bajos de C-LDL de la curva epidemiológica, con una morfología de tipo "umbral" similar a la observada con reducciones del C-LDL > 28% en el WOSCOPS. Las curvas se infirieron con datos extrapolados de las referencias 12, 14, 15, 16 y 17.

llazgo, relativamente frecuente en concentraciones "normales" de C-LDL, de otras alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo de ECM y que no se corrigen electivamente con estatinas [TLDL pequeña y densa, Tfibriogeno, Ttriglicéridos (TG), l C-HDL, TLp(a)]. (18-21)

Por lo tanto, consideramos que en prevención primaria es lícito indicar estatinas con niveles "promedio" de C-HDL < 40 mg/dl (previa dieta), siempre y cuando la estimación de riesgo de un evento coronario futuro sea > 1% (valorando factores de riesgo convencionales, carga genética, parámetros metabólicos, lesiones vasculares precoces) (22) para, de esta manera, optimizar la relación costo/efectividad. También habría que contemplar, si se detectaran algunas de las alteraciones enumeradas, la utilización de otras terapéuticas asociadas o no a las estatinas.

## 2) Prevención secundaria

Las estatinas también son beneficiosas en prevención secundaria, con niveles de C-LDL "promedio" (entre 130 y 160 mg/dl). Esto quedó demostrado en el CARE (23) (pravastatin *versus* placebo posIM y C-LDL 115-174 mg/dl) y LIPID (24) (pravastatin *versus* placebo, posIM o angina inestable y CT 155-271 mg/dl). En el análisis de subgrupos del CARE no se encontró reducción en el riesgo de ECM al tratar pacientes con niveles basales de C-LDL inferiores a 125 mg/dl; tampoco llevar el C-LDL a menos de 100 mg/dl mostró diferencias respecto de una concentración final de 100-125 mg/dl. (25, 26)

Un análisis de subgrupos del 4S comunicado recientemente (11) sugiere, a diferencia del CARE, la aparente ausencia de un nivel de C-LDL umbral (ob-

tenido en el seguimiento a un año), observándose una relación continua entre reducciones del C-LDL y de ECM; sin embargo, es notorio (Figura 3) que con una reducción > al 35% o con una concentración de C-LDL < 100 mg/dl el beneficio disminuye marcadamente.

Un subanálisis del LIPID mostro, en la población con pravastatin, una reducción en todos los eventos (incluyendo mortalidad total) en los diferentes subgrupos analizados; sin embargo, el beneficio fue menor al tratar pacientes en el tercio más bajo de C-LDL (< 135 mg/dl) o de CT (< 213 mg/dl). (27)

El Post CABG (28) es hasta la fecha el único estudio prospectivo y randomizado de prevención secundaria que mostró beneficio al bajar los 100 mg/dl. La población estaba conformada por pacientes revascularizados con puentes venosos, y se comparó un tratamiento agresivo, con dosis altas de lovastatin + colestiramina (C-LDL promedio al año, 93 mg/dl), contra un tratamiento moderado (C-LDL promedio al año, 136 mg/dl), observándose en el primer grupo una reducción en la progresión angiográfica de los puentes, pero sin variación en la tasa de eventos clínicos. Este ensayo merece algunas consideraciones: a) no se explore la respuesta en un grupo de pacientes con una reducción del C-LDL de 100 a 125 mg/dl, y b) la fisiopatología de la progresión aterosclerótica en puentes venosos es diferente a la de los puentes arteriales y arterias nativas, (29) lo que limitaría la extrapolación de estos resultados a todo el espectro de prevención secundaria.

La Figura 3 muestra las características de las curvas de eventos de prevención secundaria con estatinas, elaborada con datos del 4S (11) y CARE (26): 1) se encuentran francamente desplazadas hacia arri-

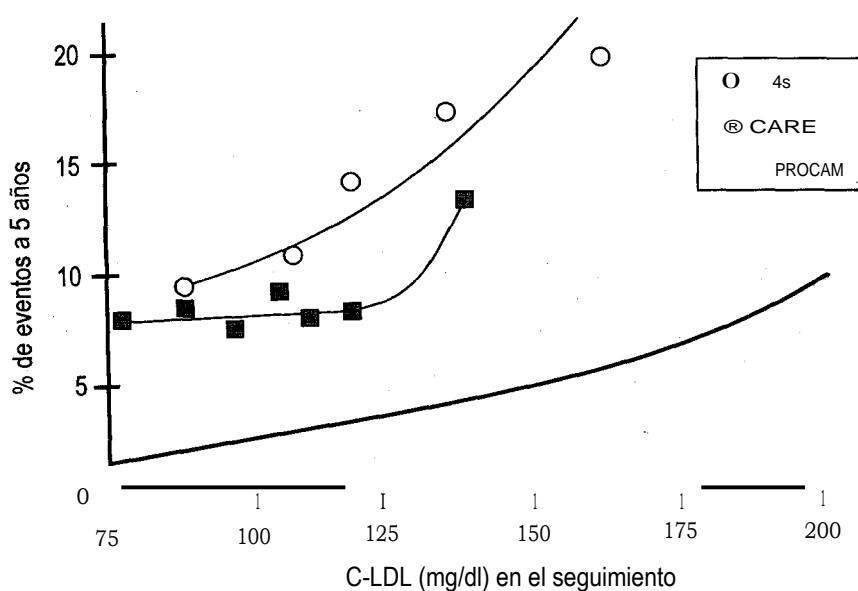


Fig. 3. Relación entre niveles de C-LDL, obtenidos en el seguimiento, y tasa de eventos coronarios mayores (muerte coronaria o IM no fatal). La relación entre la reducción de C-LDL y la distribución de ECM en el 4S es continua (se excluyeron los EC ocurridos en el primer año de seguimiento) y se asemeja a la de una población general (PROCAM), sugiriendo un modelo curvilíneo. El CARE mostro un modelo umbral con una "meseta" de beneficio en  $\approx$ 120 mg/dl. El gráfico se efectuó con datos obtenidos de las referencias 11, 15 y 26.

ba y a la izquierda de la curva epidemiológica, 2) en el CARE se establece una meseta de beneficio por debajo de los 120 mg/dl de C-LDL, 3) en el 4S el quintilo con mayor disminución del C-LDL (86 mg/dl) también evidenció reducción del riesgo, sin observarse un umbral como en el CARE y 4) a pesar de la significativa reducción de eventos, observada en los niveles más elevados de colesterolemia, todavía hay entre un 65-75% de eventos coronarios no prevenidos. Es evidente que la relación entre valores de colesterolemia y tasa de eventos, en una población general, no permite establecer metas similares de reducción del C-LDL en prevención secundaria. El incremento de las C-LDL es crítico en la patogenia de la enfermedad coronaria, pero el pronóstico depende de múltiples variables tales como la severidad de la patología de base, indicación de otras medidas preventivas (corrección de factores de riesgo, beta-bloqueantes, antiagregantes plaquetarios, IECA) y factores que participan junto al C-LDL en la génesis de la placa aterosclerótica, fundamentalmente en los niveles más bajos de colesterolemia: genéticos, (30), metabólicos (Homocisteína, TTG, TLP(a), etc.) (18-21) e inflamatorios (Proteína C reactiva, infecciones por Chlamydia o CMV). (31, 32)

¿Cómo podríamos explicar las diferencias entre los hallazgos del CARE y los del 4S?

La población del 4S (9) es de peor pronóstico y tiene niveles significativamente más elevados de CT, menor concentración de TG y mayor C-HDL que el CARE. Es probable que en estos pacientes el C-LDL sea crucial en la fisiopatología de su EAC y por lo tanto no habría un umbral definido de beneficio en su reducción. (11) Los pacientes del CARE, con un nivel menor de C-LDL y de C-HDL y una mayor concentración de TG, llegan a la misma tasa de eventos que la observada en el 4S con menor reducción

del C-LDL. Inclusive, un 20% de la población del CARE no se benefició con estatinas (los que tenían C-LDL < 125 mg/dl). (23,26) Seguramente en estos pacientes deberíamos estudiar algunos de los factores de riesgo no convencionales descriptos previamente.

Los resultados obtenidos con análisis retrospectivo de subgrupos tienen limitaciones metodológicas, (33) por lo que es necesario contar con información más segura. Estudios prospectivos, como el TNT (Treating to New Targets) con atorvastatin, Heart Study II (34) y SEARCH con simvastatin (11) seguramente permitirán determinar con mayor precisión la utilidad de reducir el C-LDL a < 100 mg/dl en pacientes con EAC.

Finalmente, como se observa en la Figura 4 y en forma similar a lo que ocurre en prevención primaria, al comparar niveles similares de C-LDL en el CARE, los pacientes con pravastatin tuvieron una tasa de eventos menor que el grupo placebo, lo que sugeriría que también en prevención secundaria habría un efecto beneficioso adicional de las estatinas a la reducción del C-LDL. (24, 25)

#### CONSIDERACIONES FINALES

1) En prevención primaria las estatinas han demostrado ser costo/efectivas cuando tratamos pacientes con valores de C-LDL entre 160 y 230 mg/dl y factores de riesgo asociados. Si el C-LDL se encuentra entre 130 y 160 mg/dl podríamos indicarlas cuando el C-HDL es < 40 mg/dl, seleccionando los pacientes con mayor riesgo de eventos. En ambas situaciones disminuir el C-LDL un 25% brinda una adecuada reducción de riesgo.

2) En prevención secundaria el umbral para iniciar un tratamiento se encuentra en 120 mg/dl. Cuando tratamos niveles de C-LDL promedio (< 160

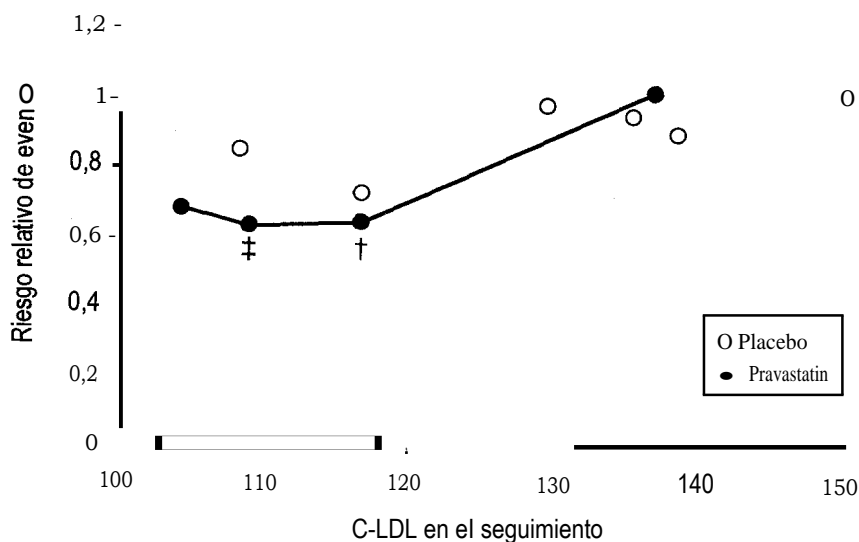


Fig. 4. Ensayo CARE. Comparación del riesgo relativo entre subgrupos (deciles) con niveles similares de C-LDL. En los pacientes con pravastatin la tasa de eventos más elevada se observó en el decilo más alto (C-LDL 136 mg/dl correspondiente a un 9% de disminución del C-LDL). A niveles comparables de C-LDL el riesgo relativo es menor con pravastatin; este efecto se observa a partir del 2° decilo (C-LDL 117 mg/dl, correspondiente a 21% de reducción del C-LDL) y es mayor en el 3er decilo (C-LDL 109 mg/dl, 25% de reducción). Los puntos muestran las medias del riesgo relativo de EC. El gráfico se efectuó con datos de la referencia 26.

mg/dl), el objetivo es lograr un C-LDL de 100 a 125 mg/dl, con un porcentaje de reducción variable, que dependa del C-LDL basal (> 20% para garantizar un efecto terapéutico).

Cuando la hipercolesterolemia es moderada, una reducción de un 35% del C-LDL brinda una protección suficiente (aproximadamente una reducción de riesgo del 40%); es probable que en estos pacientes exista un pequeño beneficio adicional al bajar los 100 mg/dl de C-LDL. Es oportuno intentar este objetivo siempre y cuando no implique la utilización de dosis muy altas de medicación que generen un costo elevado y/o efectos colaterales. (34)

En pacientes con puentes venosos la meta se encontraría por debajo de los 100 mg/dl.

En prevención secundaria, el marcado efecto beneficioso de las estatinas justifica su utilización rápida, sin necesidad de un tratamiento dietético previo. (34, 35) Hay evidencias de que el comienzo de la acción terapéutica de las estatinas es precoz (trombogenicidad sanguínea a los 3 meses), (36, 37) por lo que deberíamos considerar su indicación durante la última fase de la internación o al alta de un evento coronario agudo. Resulta útil contar con un dosaje de lípidos previo reciente, o efectuado dentro de las 24 horas del ingreso, para que de esta manera poder certificar los valores basales. (35)

3) La gran mayoría de las estatinas (simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin) (6, 9, 12, 16, 23, 38) ya demostraron su eficacia y tolerancia en ensayos clínicos y/o angiográficos.

4) Las nuevas estatinas, como el atorvastatin (mayor reducción del LDL y TG), (39) deberían ser indicadas en hipercolesterolemia severa familiar (C-LDL > 230 mg / dl), dislipemia mixta (con TTG) o resistencia a las estatinas clásicas para, en un futuro y una vez completados los ensayos de eficacia clínica que están en curso, expandir racionalmente sus indicaciones. Recordemos que el CARE mostro una reducción marcada del beneficio con TG > 144 mg / dl (23) y un valor pronóstico independiente de la reducción de los TG, adicional al efecto sobre el C-LDL. (26).

5) En prevención primaria, con múltiples factores de riesgo, antecedentes familiares marcados y C-LDL < 130 mg / dl y en prevención secundaria con C-LDL < 120 mg/dl se deberían investigar la presencia de marcadores metabólicos, genéticos (30) o vasculares (40) para determinar la utilidad de otras terapéuticas (ácido fólico, ácido nicotínico, fibratos, antioxidantes, terapia de reemplazo hormonal). (41, 42)

Las evidencias demostradas por los ensayos clínicos recientes nos permiten adoptar criterios para seleccionar que pacientes se beneficiarían con la prescripción de estatinas. El próximo desafío será definir con mayor precisión cuáles son las metas óptimas de C-LDL en prevención primaria y secundaria

y determinar en que situaciones se asocian otros factores metabólicos. De esta manera será posible indicar el tratamiento preventivo más adecuado.

## SUMMARY

### PREVENTION OF CORONARY EVENTS WITH STATINS. THE LOWER, IS ALWAYS THE BETTER? AN EVIDENCE BASED ANALYSIS

**Statins have proved their safety and effectiveness in the management of hypercholesterolemic patients. In primary prevention they reduce the morbidity and mortality from coronary heart disease, showing in secondary prevention a significant reduction in total mortality. Clinical trials with statins partly support the validity of NCEP guidelines for cholesterol-lowering therapy; however recent subgroup analyses add new concepts of great clinical concern. In primary prevention with moderate hypercholesterolemia and multiple risk factors associated, maximal clinical benefit can be achieved when LDL-C falls = 25% regardless of baseline levels. With average LDL-C, statin therapy is beneficial in participants with below-average HDL-C levels and additional risk factors. In secondary prevention the benefit is reduced when LDL-C levels are below 125 mg/dl, so it is necessary to identify the patients in whom we should reduce the 100 mg/dl NCEP's goal or investigate the association of metabolic disorders. Likewise, statins would have a supplementary beneficial effect, beyond that generated by LDL-C reduction. Clinical judgment will help us to prescribe this efficacious therapy with the best cost-effective relation.**

*Key words* Hypercholesterolemia - Statin trials - Primary prevention - Secondary prevention - Coronary events

#### Abreviaturas y acrónimos

AFCAPS/TexCAPS = Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. CABG = Coronary Artery Bypass Graft Surgery. CARE = Cholesterol and Recurrent Events. CMV = Citomegalovirus. CT = Colesterol total. 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study. EAC = Enfermedad arterial coronaria. EC = Eventos coronarios. ECM = Eventos coronarios mayores. IECA = Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. IM = Infarto de miocardio. LIPID = Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease. LRC-CPPT = Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. MRFIT = Multiple Risk Factor Intervention Trial. NCEP = National Cholesterol Education Program. Oslo = Oslo Study Diet and Antismoking Trial. PROCAM = Prospective Cardiovascular Munster Study. STARS = St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study. WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T y col. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.

2. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D y col. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152:1490-1500.
3. Assmann G, Shulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737.
4. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 69C-77C.
5. Genest J Jr, Mc Namara JR, Ordovas JM y col. Lipoprotein cholesterol apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein(a) abnormalities in men and women with premature coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 792-802-.
6. Stark RM. Review of the major intervention trials of lowering coronary artery disease risk through cholesterol reduction. *Am J Cardiol* 1996; 78 (Suppl 6A): 13-19.
7. Marcus AO. Rationale for effective treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996; 78 (Suppl 16A): 4-12.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Educating Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269:3015-3023.
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; 344:1383-1389.
10. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 245:1274-1275.
11. Pedersen TR, Olsson AG, Faegem 0 y col, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-1460.
12. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I y col, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
13. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-1342.
14. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97:1440-1445.
15. Cullen P, Assman G. Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol in the secondary prevention of coronary heart disease: absolute levels or extent of lowering? *Am J Cardiol* 1997; 80: 1287-1294.
16. Downs JR, Clearfield M, Weis S y col, for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.
17. Downs JR, Clearfield M, Weis S y col. Update on the clinical and health economic outcomes from the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS). Presentado en el American College of Cardiology, 47<sup>th</sup> Annual Scientific Session, Atlanta, 31 de marzo de 1998.
18. Kreisberg RA. Cholesterol-lowering and coronary atherosclerosis: good news and bad news. *Am J Med* 1996; 101: 455-458.
19. Superko HR. Small dense LDL: the new coronary artery disease risk factor and how it is changing the treatment of CAD. *Prev Cardiol* 1998; 1: 16-24.
20. Gotto AM. Triglyceride. The forgotten risk factor. *Circulation* 1998; 97: 1027-1028.
21. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77:1179-1184.
22. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM y col. An update coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
23. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y col, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
24. Tonkin A. LIPID. Presentado en las 70<sup>th</sup> Scientific Sessions of the American Heart Association. Orlando, 12 de noviembre de 1997.
25. Sacks FM. Treating hypercholesterolemia: How low should we really go? NCEP goals may be too low. A symposium preceding the 47<sup>th</sup> Annual Session of the American College of Cardiology. Atlanta, 28 de marzo de 1998.
26. Saks FM, Moye LA, Davis BR y col. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events Trial. *Circulation* 1998; 97:1446-1452.
27. Glasziou PP, Mulray SE, Hall JP y col, and the LIPID Study Group. Update on the clinical and health economic outcomes from the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study. Presentado en el American College of Cardiology, 47<sup>th</sup> Annual Scientific Session. Atlanta, 31 de marzo de 1998.
28. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162.
29. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease. Pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916-931.
30. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH y col, for the Regression Growth Evaluation Statin Study Group. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 86-93.
31. Maywe EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517-527.
32. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
33. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1446-1439.
34. Davidson MH. New approaches to lipid management. Core Curriculum: New findings in lipid disorders that affect *your* practice. 47<sup>th</sup> Annual Scientific Session. American College of Cardiology. Atlanta, 30 de marzo de 1998.
35. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH y col. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95:1683-1685.
36. Dangas GD, Ambrose J, Smith DA y col. Treatment of hypercholesterolemic patients with and without coronary disease with pravastatin decreases thrombus formation under dynamic flow conditions (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 194A.
37. Rauch U, Badimon JJ, Vorchheimer DA y col. Lipid lowering therapy reduces blood thrombogenicity in hypercholesterolemic patients: effect of simvastatin (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 194A.

38. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA y col, for the Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study Investigators. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations. *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-286.
39. Jones P, Kafonek S, Laurora I y col, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587.
40. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ y col. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-1437.
41. Hennekens CH. Antioxidant vitamins and cardiovascular disease: current perspectives and future directions. *Eur Heart J* 1997; 18: 177-179.
42. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V y col, for the PEPI Investigators. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation* 1998; 97: 979-986.