

PROTOSCOLOS
RIESGO
VASCULAR

2.^a edición

ESP Julio ZAR 18

2.^a edición

Coordinadora

Carmen Suárez Fernández

CAPÍTULO XII

Manejo terapéutico del paciente en prevención secundaria

JUAN CARLOS BUREO DACAL

*Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina.
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz. España*

INTRODUCCIÓN

Las medidas de prevención secundaria están encaminadas a evitar la aparición de nuevos episodios cardiovasculares y reducir la mortalidad en sujetos con cardiopatía isquémica establecida.

Estos pacientes tienen un riesgo de 5 a 7 veces superior de desarrollar un infarto de miocardio que aquellos sin manifestaciones previas de enfermedad coronaria. La presencia de una enfermedad coronaria establecida confiere un alto riesgo de recurrencia de episodios coronarios y de mortalidad cardiovascular.

La prevención secundaria, inicialmente, fue designada para pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio. Más recientemente, el término se usa para abarcar a pacientes con una evidencia objetiva de enfermedad coronaria, cerebrovascular o periférica.

El desarrollo efectivo de medidas de prevención secundaria es el gran reto y existen claras evidencias de que varias intervenciones de prevención secundaria (usando estatinas, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina [IECA] o

antiagregantes) podrían reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad cardiovascular y la muerte.

Sin embargo, y a pesar de estas evidencias, el estudio PREVESE II¹ demostró que en España sólo el 29% de los pacientes con un infarto recibía una estatina al alta hospitalaria, el 46% un IECA y el 45% un bloqueador beta, y únicamente los antiagregantes alcanzaban el 88%. Estos datos son similares a los registrados en el EUROASPIRE II², realizado en varios países europeos (España entre ellos). Datos recientes, no publicados, del estudio PRESENAP (Prevención Secundaria en Atención Primaria) y del Registro REACH demuestran una mejoría progresiva, respecto a registros previos, en la tasa de prescripción de fármacos a pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, aunque aún alejados de lo ideal.

Por este motivo, el Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007³ del Ministerio de Sanidad y Consumo subraya la necesidad de mejorar la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

La modificación de los factores de riesgo cardiovascular puede reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con enfermedad cardiovascular. Además, varios grandes estudios aleatorizados han confirmado los beneficios de administrar una serie de fármacos, particularmente antiagregantes, bloqueadores beta, estatinas e IECA.

CONTROL DE FACTORES DE RIESGO EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Hipertensión arterial

La mejor evidencia del papel causal de la hipertensión arterial en las complicaciones cardiovasculares es la disminución de la

morbimortalidad cardiovascular con el tratamiento antihipertensivo.

Aunque los grandes ensayos clínicos del tratamiento de la hipertensión arterial no han ido dirigidos expresamente a controlar la tensión arterial en pacientes en prevención secundaria (es decir, con enfermedad cardiovascular establecida), la disminución de la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, produce un claro beneficio cardiovascular.

En estos pacientes en prevención secundaria, no está claramente definido el objetivo de presión arterial a alcanzar. El séptimo informe del Joint National Committee (JNC 7)⁴ recomienda disminuir gradualmente la presión arterial a $< 140/90$ mmHg en todos los pacientes, incluidos los de enfermedad cardiovascular, y a $< 130/80$ mmHg en diabéticos (actualmente considerados en prevención secundaria cardiovascular). Sin embargo, las guías europeas⁵ y de las sociedades americanas de cardiología (AAC/AHA) recomiendan un objetivo de presión arterial $< 130/85$ mmHg en pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular establecida. Los pacientes que han tenido un infarto de miocardio previo deberían tratarse con un bloqueador beta y un IECA, independientemente del control tensional. Los pacientes con angina estable se beneficiarán de un bloqueador beta o un antagonista del calcio.

Dislipemias

Existe una relación lineal entre los valores séricos de colesterol y el riesgo coronario, y el riesgo mucho más alto en pacientes con manifestaciones previas de enfermedad coronaria, que ya tienen un riesgo basal mucho más alto que aquellos sin enfermedad coronaria previa. Por todo ello, las distintas sociedades científicas

han recomendado unas concentraciones máximas aconsejables⁶ (**tabla 1**).

Muchos ensayos clínicos, sobre todo con estatinas, han demostrado el beneficio de la reducción de los lípidos para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria previa. Inicialmente este beneficio se observó en pacientes con marcada hipercolesterolemia (4S⁷) y después en pacientes con cifras normales (“promedio”) de colesterol sérico (CARE⁸ y LIPID⁹).

El estudio HPS¹⁰ ha demostrado que los beneficios de las estatinas son independientes del sexo, la edad o las concentraciones basales de colesterol. Este estudio incluyó a 20.536 pacientes, de los que un 58% tenía un colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) basal < 135 mg/dl, y la reducción de episodios cardiovasculares y de la mortalidad se mantuvo aun en pacientes que tenían cifras basales de cLDL < 100 mg/dl.

El estudio VA-HIT¹¹ se realizó con fibratos (gemfibrozilo) en varones con enfermedad coronaria previa y una concentración sérica de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

Tabla 1. Tratamiento, según cLDL, en prevención secundaria.

cLDL	FRCV	Tratamiento
< 100		Dieta
100-129	No	Dieta
100-129	Sí	Dieta + fármacos
≥ 130		Dieta + fármacos

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular. Control de la Colesterolemia en España. 2000. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 815-837.

(cHDL) < 40 mg/dl, y aunque no se demostró una reducción significativa, por separado, de la mortalidad total o cardiovascular, sí se demostró una reducción de un 22% en el riesgo combinado de mortalidad coronaria o infarto agudo de miocardio no mortal, con un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 23.

Los ensayos clínicos también han demostrado que el tratamiento agresivo y precoz con altas dosis de estatinas es beneficioso en pacientes que han sufrido un evento coronario agudo:

El estudio MIRACL¹² (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), realizado durante 16 semanas en 3.086 adultos ingresados por ángor inestable o infarto de miocardio no-Q, demostró que el inicio de un tratamiento con dosis altas de atorvastatina (80 mg), a las 24-96 horas del ingreso, redujo los eventos isquémicos recidivantes (17,2% versus 14,6%; p=0,048) y los ictus (1,6% versus 0,8%; p=0,045) en comparación con placebo.

Estos hallazgos han sido refrendados por el estudio PROVE IT-TIMI 22¹³, pero en este caso comparando dos estatinas, demostrando así que el descenso agresivo del cLDL con estatinas es mejor que el moderado. En este estudio se aleatorizó a 4.162 pacientes con síndrome coronario agudo para recibir un tratamiento estándar con 40 mg/día de pravastatina o un tratamiento agresivo con 80 mg/día de atorvastatina; el seguimiento medio fue de 24 meses, y durante el tratamiento el valor medio de cLDL fue de 95 mg/dl con el tratamiento estándar y de 62 mg/dl con el agresivo. Al finalizar el estudio se observó una reducción del 16% en el objetivo combinado primario (muerte, infarto agudo de miocardio, angina inestable, revascularización o ictus cerebral), a favor del tratamiento agresivo con atorvastatina.

También se ha demostrado, como veremos más adelante con el estudio TNT¹⁴, que en pacientes con enfermedad coronaria estable dosis altas de atorvastatina (80 mg) tienen un mayor beneficio que dosis bajas (10 mg).

Resultados similares se han demostrado en el estudio REVERSAL¹⁵ (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), que comparaba una dosis de 80 mg/día de atorvastatina frente a 40 mg/día de pravastatina en 502 pacientes con enfermedad coronaria estable; se concluyó que las altas dosis de atorvastatina eran superiores a las dosis estándar de pravastatina en términos de limitar la progresión del ateroma (medido por ultrasonografía intravascular).

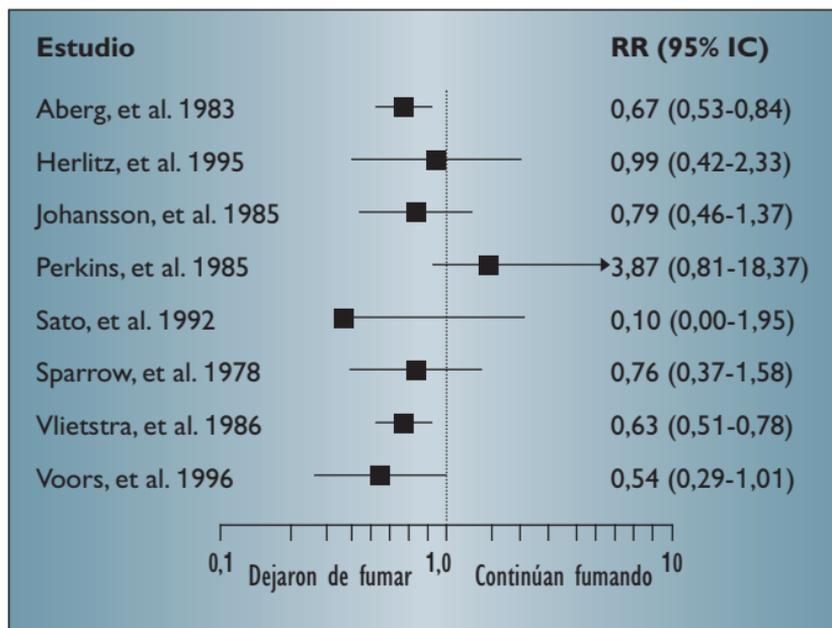
Tabaquismo

El abandono del tabaco es un componente muy importante de la reducción de riesgo para la prevención secundaria en todos los pacientes.

Los estudios observacionales han estimado una reducción del 50% en la mortalidad y los episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria previa que dejan de fumar.

El beneficio del abandono del tabaco en la mortalidad se demostró en un metaanálisis¹⁶ de 12.603 fumadores que habían tenido un infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria o enfermedad cardiovascular conocida. El riesgo relativo (RR) de mortalidad para los que habían dejado el tabaco comparado con el de quienes continuaron fumando fue de un 0,64 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,58-0,71) (**fig. 1**). El cese del consumo de tabaco debería ser una clara prioridad para todos los pacientes con enfermedad coronaria, incluidos los ancianos.

Figura 1. Reducción del riesgo de IAM no mortal en pacientes con enfermedad coronaria previa que dejan de fumar.



La combinación de un consejo médico intensivo con estrategias conductuales, junto con tratamiento farmacológico, alcanza tasas de éxito cercanas al 30% al cabo de 1 año. Los fármacos indicados en la deshabituación tabáquica son la terapia sustitutiva con nicotina y el bupropión.

Obesidad

En la actualidad, la obesidad representa un importante problema de salud pública por las dimensiones que está adquiriendo en la mayor parte de los países desarrollados. Ocasiona una disminución de la esperanza de vida y es la segunda causa de mortalidad previsible (sobrepasada sólo por el consumo de tabaco).

La International Obesity Task Force (IOTF), la Organización Mundial de la Salud (OMS), las sociedades científicas, entre ellas la SEEDO, y los grupos de expertos aceptan en la actualidad como criterio para la definición de obesidad un valor del índice de masa corporal (IMC = el peso en kg / el cuadrado de la talla en m) ≥ 30 . En España, se ha estimado una prevalencia de obesidad (IMC ≥ 30) para el conjunto de la población española entre 25 y 60 años del 13,4% (del 11,5% en varones y del 15,2% en mujeres). La sobrecarga ponderal global (sobrepeso + obesidad o un IMC ≥ 25) se encuentra en el 58,9% en los varones y el 46,8% en las mujeres.

El estudio de Framingham demostró el papel del peso corporal como factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica y, al mismo tiempo, favorecedor de la aparición de otros factores de riesgo. La alta prevalencia de mortalidad cardiovascular en pacientes con obesidad mórbida se debe tanto a que es un factor de riesgo independiente como a la presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, hiperlipoproteinemia, hiperglucemia y resistencia a la insulina.

Existe una alta asociación entre obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemias, diabetes mellitus tipo 2, arteriosclerosis), y el posible factor integrador o mecanismo causal común es la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo.

La obesidad se acompaña de un riesgo cardiovascular elevado por la concurrencia de otros factores de riesgo, particularmente dislipemia (con incremento de las partículas de cLDL pequeñas y densas, disminución de cHDL e hipertrigliceridemia), hipertensión arterial, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2. Estos factores de riesgo están vinculados a un exceso de tejido adipo-

so, con una particular distribución corporal: la distribución visceral o abdominal de la grasa corporal, que está claramente relacionada, de manera independiente, con la morbimortalidad cardiovascular a través de un síndrome metabólico aterogénico. Éste es el motivo por el que adquiere especial trascendencia clínica la medida no sólo de la cuantía total de la grasa corporal, sino de su distribución, habida cuenta que tal distribución tiene más impacto en el riesgo cardiovascular que la obesidad por sí misma.

El riesgo cardiovascular asociado a la obesidad está mucho más acentuado en los jóvenes (**tabla 2**).

Aunque no existen estudios aleatorizados del efecto de la reducción de peso tras un episodio coronario, los pacientes con sobrepeso probablemente se beneficiarán de un programa para su reducción. Dada la influencia de la obesidad en el resto de los

Tabla 2. Asociación de la enfermedad cardiovascular con el sobrepeso y la obesidad en España.

	Sobrepeso IMC: 25.29,9 kg/m ² RP (IC del 95%)	Obesidad IMC: ≥ 30 kg/m ² RP (IC del 95%)	p para la tendencia lineal
Varones			
< 55 años	1,93 (1,38-2,67) **	3,83 (2,54-5,72)**	< 0,001
≥ 55 años	1,16 (0,95-1,40)	1,16 (1,27-1,99)	< 0,001
Mujeres			
< 55 años	2,67 (2,00-3,55) **	4,32 (3,06-6,02)**	< 0,001
≥ 55 años	1,147 (1,26-1,71)	1,84 (1,55-2,16)**	< 0,001

factores de riesgo, el consejo dietético, aunque de efecto moderado, por su carácter multifactorial puede tener una repercusión importante en el riesgo cardiovascular global.

Sedentarismo

Es uno de los factores de riesgo cardiovascular modificables, con una relación inversa entre el riesgo de mortalidad cardiovascular y la cantidad de ejercicio (a más ejercicio, menos mortalidad). En 1997, más del 45% de la población no realizaba ningún ejercicio físico durante su tiempo libre. El sedentarismo es mayor en las mujeres y en los niveles socioculturales inferiores y aumenta conforme avanza la edad. Una de las consecuencias del sedentarismo es la obesidad y la aparición de los demás factores de riesgo cardiovascular asociados a ella.

La contribución del sedentarismo a la mortalidad total es elevada, y en Estados Unidos se estima que la inactividad física contribuye a la producción de 250.000 muertes/año (alrededor del 12% del total).

Datos de más de 40 estudios indican que el ejercicio aeróbico de intensidad moderada (de 20 a 60 min entre el 40 y el 70% del consumo máximo de oxígeno [VO_{2max}], 3-5 días por semana) disminuye las cifras de presión arterial sistólica y diastólica una media de 10 mmHg. Los pacientes sedentarios con diabetes tipo 2 que participan en entrenamiento con ejercicio aeróbico de intensidad moderada o alta reducen sus concentraciones de hemoglobina glucosilada entre el 0,5 y el 1,0%. El ejercicio aeróbico aumenta el cHDL una media del 4,6%, que constituye un incremento apreciable si tenemos en cuenta que un aumento del 1% en el cHDL se acompaña de una reducción del 3,5% en la mortalidad coronaria.

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA INDICADA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Bloqueo del sistema renina-angiotensina

Son, junto a los antiagregantes y bloqueadores beta, los fármacos que acumulan una mayor y más positiva evidencia en prevención secundaria de pacientes con cardiopatía isquémica. Diferentes ensayos clínicos han demostrado que los IECA proporcionan un claro beneficio tanto a los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio y tienen una disfunción del ventrículo izquierdo (estudio SAVE¹⁷) como a los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, independientemente de la función del ventrículo izquierdo (estudio HOPE¹⁸).

El estudio HOPE¹⁸ y el recientemente publicado EUROPA¹⁹ han demostrado el beneficio de usar un IECA en pacientes de alto riesgo y cifras basales de presión arterial < 140/90 mmHg, y se ha demostrado una reducción en la mortalidad cardiovascular, en los episodios cardiovasculares y en las readmisiones por insuficiencia cardíaca, a pesar de conseguir sólo una pequeña reducción de la presión arterial. Las dosis deben ser las utilizadas en los ensayos clínicos (bastante más altas que las usadas en la práctica habitual). La recomendación actual de la mayoría de las guías clínicas es que todos los pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio deben iniciar tratamiento con un IECA, salvo que esté contraindicado.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no han demostrado mayores beneficios que los IECA, por lo que únicamente deberían ser usados cuando haya intolerancia a los IECA.

Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta reducen el riesgo de muerte, recurrencia de infarto agudo de miocardio y de la muerte súbita cardíaca, por lo que se los recomienda en la mayoría de las guías clínicas²⁰, a pesar de lo cual, un estudio reciente ha demostrado que el uso de los bloqueadores beta está muy por debajo de lo recomendado (22%)²¹.

A largo plazo reducen la mortalidad total (un 23%; NNT = 42 a los 2 años) y la recurrencia de infarto de miocardio, sobre todo en los pacientes de alto riesgo.

Preferentemente se usarán los bloqueadores beta cardioselectivos sin actividad simpaticomimética intrínseca, en dosis individualizadas para cada paciente.

Todos los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio deben recibir tratamiento con bloqueadores beta, salvo que estén contraindicados. Recientemente, una revisión Cochrane ha puesto en duda la contraindicación de los bloqueadores beta en pacientes con asma o EPOC, y concluye que su uso durante poco tiempo no produce efectos respiratorios adversos en pacientes con EPOC leve o moderada. En un estudio de 46.000 supervivientes a un infarto agudo de miocardio, con asma y EPOC, se demostró una reducción del 40% en la mortalidad total de los tratados con bloqueadores beta.

Tratamiento antiagregante

El tratamiento antiagregante, especialmente la aspirina administrada de forma inmediata en la fase aguda del infarto de miocardio y utilizada de forma prolongada, ha demostrado ser eficaz

reduciendo la aparición de episodios cardiovasculares (infarto agudo de miocardio y AVC) y la mortalidad, tanto por causa cardiovascular como total en pacientes con enfermedad cardiovascular previa. Este beneficio ha sido confirmado por un reciente metaanálisis, el ATC²², que analizó los resultados de 195 ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento antiagregante en más de 135.000 pacientes en alto riesgo con enfermedad cardiovascular previa. Este metaanálisis demostró una reducción del 22% del riesgo de nuevos episodios cardiovasculares. En la mayor parte de los estudios analizados, la dosis de aspirina estaba entre 75 y 325 mg/día, aunque se ha observado el mismo beneficio usando dosis de 75-150 mg/día que usando 150-325 mg/día. Ese mismo estudio demostró que dosis más altas (500-1.500 mg/día) no eran más efectivas y se asociaban con gastrolesividad (**fig. 2**).

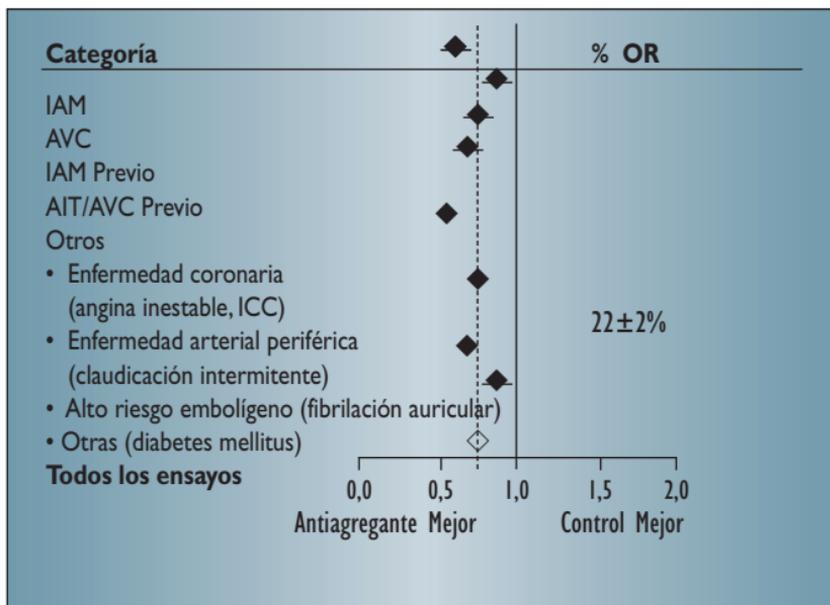
Otro antiagregante, el clopidogrel, a dosis de 75 mg/día, reduce los episodios vasculares en un 10% comparado con el ácido acetilsalicílico (AAS), y es una alternativa tan segura y efectiva como el AAS, aunque mucho más cara, para los pacientes que no toleran o tienen contraindicado el AAS.

La adición de clopidogrel a aspirina por más de 9 meses en pacientes con síndrome coronario agudo (infarto de miocardio sin elevación del segmento ST) puede prevenir episodios cardiovasculares adicionales (en un 16% más), pero con un mayor riesgo de sangrado digestivo (el 3,7 frente al 2,7%).

El papel de los anticoagulantes es controvertido. La evidencia actual recomienda la anticoagulación crónica únicamente en pacientes con contraindicación para tratamiento con aspirina y pacientes con fibrilación auricular.

En la actualidad se recomienda que todos los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio reciban habitual e indefinidamen-

Figura 2. Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC): eficacia del tratamiento antiagregante sobre los episodios vasculares. Episodios vasculares: infarto agudo de miocardio, accidente cardiovascular o muerte cardiovascular. OR: odds ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; AIT: accidente isquémico transitorio; ACV: accidente cerebrovascular; ICC: insuficiencia cardíaca crónica. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71-86.



te aspirina en dosis entre 75 y 325 mg/día. El clopidogrel es una alternativa efectiva y segura, pero mucho más cara, en pacientes que no toleran o tienen contraindicada la aspirina. El trifusal, derivado fluorado del AAS, presenta las mismas contraindicaciones que la aspirina, sin ofrecer ventajas adicionales y tiene menos experiencia de uso.

Hipolipemiantes

Los resultados de los estudios con fármacos hipolipemiantes (sobre todo estatinas) en prevención secundaria, indican que no existe un umbral en la concentración de cLDL por debajo del

cual el tratamiento con estatinas no consiga reducciones adicionales del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular previa (**tabla 3**).

El estudio TNT (Treat to New Targets)¹⁴, que comparó 2 dosis diferentes de atorvastatina (10 y 80 mg), ha demostrado que en los sujetos con enfermedad coronaria estable, el descenso del cLDL por debajo de los 100 mg/dl (los pacientes que recibieron 80 mg de atorvastatina tenían un cLDL medio de 77 mg/dl) se acompaña de una reducción adicional en el riesgo cardiovascular. Resultados similares se obtuvieron en el estudio IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering)²³, que comparó los efectos de 2 estrategias hipolipemiantes (80 mg de atorvastatina y 20 mg de simvastatina) en pacientes con un infarto de miocardio previo.

Recientemente se ha demostrado en el estudio ASTEROID²⁴, que el tratamiento hipolipemiante intensivo con 40 mg de rosuvastatina (que alcanzó un cLDL promedio de 60,8 mg/dl) daba lugar a una regresión significativa de la aterosclerosis coronaria medida por ultrasonografía intravascular.

Tabla 3. Dislipemias en ensayos clínicos en prevención secundaria.

	4S	CARE	LIPID	HPS	VA-HIT
↓ riesgo relativo	34%	24%	23%	12%	22%
↓ riesgo absoluto	7,7%	3,2%	3%	1,8%	4,3%
NNT	13	32	33	55	23

NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

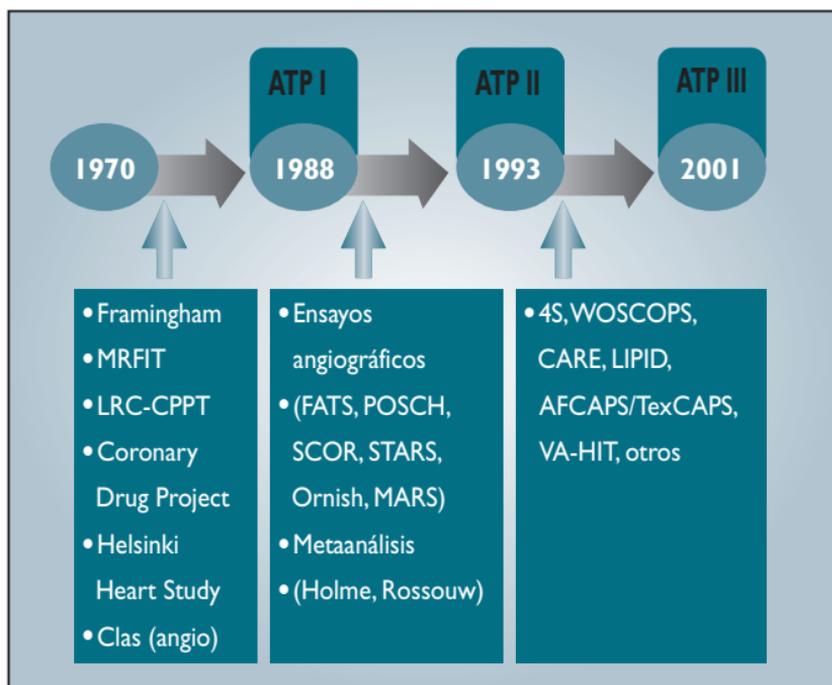
Riesgo absoluto: placebo-estatina (P-E).

Riesgo relativo: P-E/P.

Número necesario a tratar para evitar un evento: 100/(P-E).

En los últimos 15 años, las guías de práctica clínica se han adaptado para tomar en consideración los hallazgos derivados de los estudios de intervención (**fig. 3**). Hoy se recomienda el uso de estatinas en todos los pacientes en prevención secundaria, independientemente de las concentraciones basales de colesterol total.

Figura 3. Evolución de las Guías NCEP.



Bibliografía

1. De Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G, en representación del Grupo de Investigadores del Estudio PREVESE II. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:801-09.
2. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J* 2001;22:554-72.
3. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560.
5. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
7. Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Patients with Coronary heart Disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001.
9. Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, et al. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000;356:1871.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

11. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
12. Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
14. La Rosa 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* 2005;352:1425-35.
15. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
16. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86.
17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al, of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
18. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
19. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782.
20. National Institute for Clinical Excellence. Prophylaxis for patients who have experienced a myocardial infarction. London: NICE; 2001.
21. EUROASPIRE I and II Group, Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;357:995-1001.

22. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71.
23. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AC, Tikkanen MJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
24. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raischlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.