

Artículo especial

Necesidades no cubiertas con el tratamiento hipolipemiante oral: documento de posición de la Sociedad Española de Cardiología



Manuel Anguita Sánchez^a, Almudena Castro Conde^b, Alberto Cordero Fort^c,
Xavier García-Moll Marimón^d, Juan José Gómez Doblás^e, José R. González-Juanatey^{f,*},
Rosa María Lidón Corbi^g, José Luis López-Sendón^b, José Mostaza Prieto^h y Luis Rodríguez Padialⁱ

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

^dServicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Málaga, Málaga, España

^fServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^hServicio de Cardiología, Hospital Carlos III, Madrid, España

ⁱServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

Historia del artículo:

On-line el 21 de julio de 2016

Palabras clave:

Lípidos en enfermedad coronaria

Inhibidores PCSK9

Documento de consenso

RESUMEN

El tratamiento hipolipemiante es uno de los pilares de la prevención cardiovascular; en la prevención secundaria de pacientes con cardiopatía isquémica, es una de las estrategias de mayor eficacia, pero el tratamiento hipolipemiante actual, junto con cambios en el estilo de vida, en una importante proporción de pacientes no consigue alcanzar los objetivos recomendados por las guías de práctica clínica. Los inhibidores PCSK9 han mostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la dislipemia y se han incorporado recientemente en España para empleo clínico con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular debido a su efecto en la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Challenges in Oral Lipid-lowering Therapy: Position Document of the Spanish Society of Cardiology

ABSTRACT

Lipid-lowering therapy is one of the cornerstones of cardiovascular prevention and is one of the most effective strategies in the secondary prevention of ischemic heart disease. Nevertheless, the current treatment of lipid disorders, together with lifestyle changes, fails to achieve the targets recommended in clinical guidelines in a substantial proportion of patients. PCSK9 inhibitors have demonstrated safety and efficacy in the treatment of dyslipidemia. Due to their ability to reduce low-density lipoprotein cholesterol levels, these drugs have recently been approved for clinical use by Spanish regulatory agencies, with the aim of reducing cardiovascular risk in selected patient groups.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Lipids and ischemic heart disease

PCSK9 inhibitors

Consensus document

Abreviaturas

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

HF: hipercolesterolemia familiar

LDL: lipoproteínas de baja densidad

SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

A pesar de que se dispone de fármacos con eficacia y seguridad probadas para reducir la concentración de colesterol, numerosos estudios epidemiológicos demuestran que la mayoría de los pacientes de alto riesgo cardiovascular presentan cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por encima de los objetivos recomendados en las diferentes guías de práctica clínica¹. Este es un hecho relevante si se considera que los pacientes que alcanzan el objetivo tienen menos riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte². Si bien las causas que justifican un mal control son habitualmente múltiples, como falta de adherencia del paciente e inercia terapéutica del médico,

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología y UCC, Hospital Clínico Universitario, Travesía de A Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es (J.R. González-Juanatey).

en ocasiones se deben a la falta de fármacos hipolipemiantes eficaces. En este sentido, diversos subgrupos de pacientes pueden tener dificultades para alcanzar objetivos con las herramientas hipolipemiantes actualmente disponibles³. Entre ellos se incluiría a los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF), que habitualmente parten de concentraciones de cLDL extraordinariamente altas, lo que impide que alcancen las cifras de colesterol recomendadas a pesar de un tratamiento hipolipemiente óptimo^{4,5}, los pacientes con intolerancia parcial o total a las estatinas, que no pueden recibir el tratamiento hipolipemiente recomendado⁶ y numerosos pacientes con un riesgo cardiovascular muy elevado, que en ocasiones requieren reducciones del cLDL muy marcadas que no pueden alcanzar debido a la importante variabilidad en la respuesta hipolipemiente a estatinas⁷.

Como consecuencia de todo ello, parece evidente que son necesarios nuevos fármacos hipolipemiantes con la suficiente potencia para utilizarlos en sustitución o en combinación con estatinas.

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) es una proteína que regula el metabolismo del colesterol controlando la degradación del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁸. Este receptor, tras unirse a una partícula de LDL, se interna hacia el citoplasma dentro de unas estructuras denominadas endosomas. Posteriormente, el complejo «receptor de LDL-LDL» se separa, y las LDL se derivan para su degradación en los lisosomas, mientras que los receptores de LDL se reciclan hacia la superficie celular, donde se encargan de captar nuevas partículas de LDL. Este proceso de reciclado se realiza aproximadamente unas 150 veces para cada receptor. Los receptores de LDL que llevan unida una molécula de PCSK9 no pueden reciclarse y se derivan para su degradación lisosomal junto con la partícula de LDL. Por ello, la inhibición de PCSK9 permite reducir el número de receptores que van degradarse y aumentar así su densidad en la superficie celular, con la ulterior reducción del colesterol plasmático.

Actualmente están disponibles en nuestro país dos anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear la PCSK9 (alirocumab y evolocumab).

Los 2 anticuerpos anti-PCSK9 ya comercializados son anticuerpos monoclonales humanos que se inyectan por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas y bloquean inmediatamente, en horas, la PCSK9 circulante, lo que permite reducciones del cLDL que ya son perceptibles a las 48 h de iniciarse el tratamiento. Los anticuerpos anti-PCSK9 reducen la concentración de cLDL de manera dependiente de la dosis, con descensos de hasta el 60% con dosis de 140 mg de evolocumab o 150 mg de alirocumab administrados cada 2 semanas y sin efectos adversos significativos hasta ahora⁹. Además de reducir el cLDL, ambos fármacos reducen entre un 20 y un 30% la concentración de lipoproteína (a) y, de forma moderada, la concentración de triglicéridos, con elevaciones marginales del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Estas reducciones son aditivas a las alcanzadas con estatinas o con cualquier otro fármaco hipolipemiente.

El evolocumab y el alirocumab han sido aprobados por el Ministerio de Sanidad como medicamentos de dispensación hospitalaria e indicados, según los informes de posicionamiento terapéutico, para pacientes con HF y cLDL > 100 mg/dl a pesar de dosis máximas de estatinas, pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como cLDL > 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas y para cualquier paciente de los grupos anteriores intolerante a las estatinas o que las tenga contraindicadas cuyo cLDL sea > 100 mg/dl.

La Sociedad Española de Cardiología ha creído conveniente establecer una serie de recomendaciones para posicionar esta

opción terapéutica, consciente de que será necesario disponer de ensayos clínicos de morbimortalidad para fundamentar definitivamente sus indicaciones. El documento completo derivado de este trabajo puede consultarse en la página web de la Sociedad Española de Cardiología¹⁰.

Según lo acordado en las reuniones participativas, se establecieron los grupos prioritarios de tratamiento con PCSK9 y se establecieron las concentraciones de cLDL por encima de las cuales se recomendaba su uso, siempre que ya se recibiera tratamiento hipolipemiente óptimo, es decir, estatinas potentes a las dosis máximas toleradas junto con tratamiento con ezetimiba o no (si un paciente estuviera tratado exclusivamente con estatinas y se encontrara muy alejado de los objetivos terapéuticos, podría iniciarse tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9 si se estimara que no alcanzarían añadiendo únicamente ezetimiba).

PACIENTES EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Pacientes con hipercolesterolemia familiar y cardiopatía isquémica con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 70 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiente óptimo

La HF (diagnóstico clínico y/o genético) se acompaña de un elevado riesgo de complicaciones coronarias y de muerte a edades prematuras¹¹. Los pacientes con HF y enfermedad cardiovascular tienen un riesgo muy elevado de nuevas complicaciones¹². Si bien no hay datos específicos de esta población, se ha demostrado que el control estricto de los valores de cLDL por debajo de 70 mg/dl mejora el pronóstico tras un síndrome coronario agudo (SCA)¹².

Pacientes con cardiopatía isquémica reciente (< 12 meses) con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 100 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiente óptimo

Este perfil se refiere a los pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica en el último año que mantienen el cLDL > 100 mg/dl a pesar de un tratamiento hipolipemiente óptimo. Dicho perfil confiere un riesgo especialmente elevado por el diagnóstico de enfermedad coronaria reciente, ya que la incidencia de nuevos eventos es mayor en los primeros meses tras el diagnóstico, especialmente si se trata de un SCA¹³. De este grupo, se considera que tendrán más beneficio los pacientes de mayor riesgo, por su diagnóstico más reciente y/o por valores de cLDL más alejados del objetivo.

Pacientes con cardiopatía isquémica estable y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 100 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiente óptimo

Los pacientes con enfermedad coronaria estable, es decir, aquellos con angina crónica estable y los estabilizados que han sufrido algún SCA (infarto de miocardio con o sin revascularización coronaria) documentado más de 1 año antes también tienen un riesgo elevado de nuevas complicaciones cardiovasculares y de muerte, si bien inferior al de los pacientes con un SCA reciente¹⁴. Las guías de práctica clínica sobre dislipemias y prevención cardiovascular consideran este perfil como de muy alto riesgo cardiovascular¹⁵. Al igual que en el perfil previo, y aunque el riesgo de complicaciones cardiovasculares no sea tan alto, también habría indicación para iniciar tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9 cuando las cifras de cLDL superen los 100 mg/dl.

Pacientes con síndrome coronario agudo recurrente o cardiopatía isquémica crónica que sufren un síndrome coronario agudo y no alcanzan el objetivo terapéutico de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiante óptimo

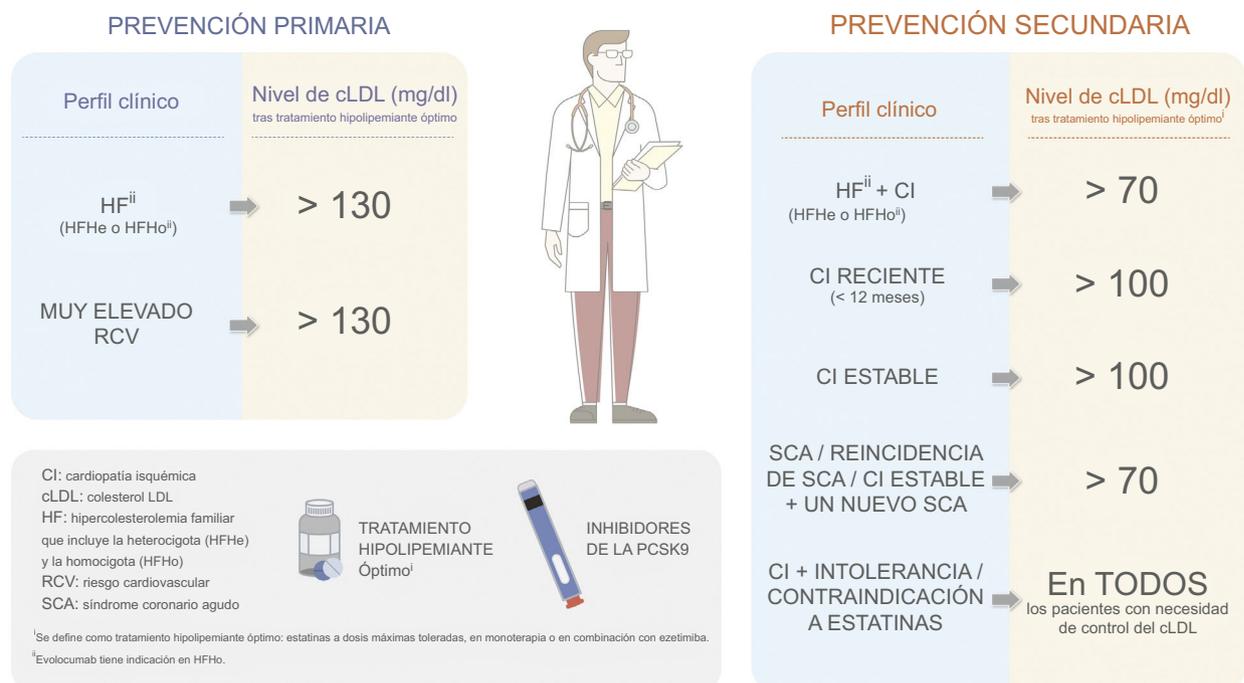
El pronóstico a largo plazo de los pacientes hospitalizados por un SCA, definido como infarto con elevación persistente del segmento ST, infarto sin elevación persistente del segmento ST y angina inestable, no es en absoluto benigno. Además, si el SCA es recurrente, el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad, tanto hospitalaria como extrahospitalaria, es mayor¹⁶. En un estudio retrospectivo español, en el que se incluyó a 4.345 pacientes que sobrevivieron la fase hospitalaria de un SCA, el 21,5% presentó el evento combinado de muerte cardiovascular, IAM o ictus en un seguimiento a 5 años. Este riesgo fue especialmente alto en el primer año, en el que se concentra el 34,8% de los eventos registrados en todo el periodo de observación¹⁷. En registros clínicos de grandes bases de datos, exponentes del mundo real, la mortalidad a los 7 años del IAM en el caso de un primer IAM frente a un IAM recurrente es del 31 frente al 58% de los varones y el 47 frente al 74% de las mujeres^{14,16}. Estos datos demuestran el alto riesgo de recurrencia y muerte que tienen los pacientes con SCA e indican la necesidad de instaurar medidas óptimas de protección cardiovascular, especialmente para los pacientes que sufren más

de un episodio de SCA, así como los diagnosticados de cardiopatía isquémica estable que sufren un episodio de SCA. Por todo ello, se considera prioritario el uso de inhibidores de la PCSK9 en estos pacientes cuando no se consigue alcanzar el objetivo terapéutico de cLDL < 70 mg/dl a pesar de dosis máximas toleradas de hipolipemiantes orales.

Pacientes con cardiopatía isquémica en los que no se alcanza el objetivo terapéutico por contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas

Entre los pacientes con cardiopatía isquémica, existe un grupo cuyas cifras de cLDL no alcanzan el objetivo terapéutico debido a que presentan intolerancia completa o parcial a las estatinas. Según diferentes estudios, este grupo alcanzaría aproximadamente un 15% del total de pacientes con indicación de tratamiento⁶. Por otra parte, se ha demostrado que el abandono de la terapia con estatinas se asocia con un empeoramiento del pronóstico cardiovascular de los pacientes coronarios¹⁸. Por lo tanto, para el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica en los que no se alcanza el objetivo terapéutico porque no toleran las dosis altas de estatinas o que las tienen contraindicadas, estaría justificada la indicación de inhibidores de la PCSK9 para llegar al objetivo de cLDL.

Perfiles de PACIENTES DE ELEVADO RCV PRIORITARIOS en el empleo de los inhibidores de la PCSK9 en el ámbito de la enfermedad coronaria



Documento elaborado en nombre de la Sociedad Española de Cardiología por Manuel Anguita Sánchez, Almudena Castro Conde, Alberto Cordero Fort, Xavier García-Moll Marimón, Juan José Gómez Doblas, José R. González Juanatey (coordinador), Rosa María Lidón, José Luis López-Sendón, José Mostaza Prieto y Luis Rodríguez-Padial (coordinador).

Figura. Recomendaciones para el empleo de los inhibidores PCSK9 en pacientes con riesgo cardiovascular alto/muy alto (prevención primaria) y pacientes con diagnóstico clínico de cardiopatía isquémica (prevención secundaria). LDL: lipoproteínas de baja densidad; HFHe: HF heterocigótica; HFHo: HF homocigótica.

PACIENTES EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin enfermedad cardiovascular con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 130 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiente óptimo

Como ya se ha comentado, la HF es el más frecuente trastorno hereditario asociado con enfermedad coronaria prematura¹¹. Sin tratamiento, el riesgo de sufrir un infarto de miocardio antes de los 60 años es de aproximadamente el 50% para los varones y el 30% para las mujeres¹². Su mecanismo de transmisión es autosómico dominante con alta penetrancia y se expresa desde el nacimiento. Se produce principalmente por mutaciones en el gen del receptor LDL y, menos frecuentemente, en los de la apolipoproteína B y de PCSK9. Su prevalencia en la población general es de aproximadamente 1 de cada 200-500 personas. Se estima que en España hay unas 100.000 personas con HF y la mayoría está sin diagnosticar. Clínicamente se caracteriza por cifras cLDL muy altas, historia de hipercolesterolemia en familiares de primer grado, enfermedad cardiovascular prematura y presencia de xantomas tendinosos y arco corneal. El diagnóstico se puede sospechar con criterios clínicos, y el diagnóstico definitivo es el genético. Para la identificación precoz de los familiares de un caso ya diagnosticado, es recomendable la realización de un cribado familiar en cascada, que se puede hacer mediante determinaciones de cLDL y/o, cuando esté disponible, estudio genético.

Según las últimas guías de la *European Atherosclerosis Society* y la *European Society of Cardiology*¹⁵, se debe considerar de alto riesgo cardiovascular a los pacientes con HF, por lo que el objetivo de cLDL debería ser reducir con estatinas, ezetimiba o secuestradores de ácidos biliares el cLDL por debajo de 100 mg/dl o, al menos, una reducción del cLDL del 50%. Los anticuerpos anti-PCSK9 se utilizarían cuando la concentración de cLDL se situara por encima de 130 mg/dl.

Pacientes sin enfermedad cardiovascular pero muy alto riesgo cardiovascular con valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 130 mg/dl a pesar del tratamiento hipolipemiente óptimo

Para incluirlos en este perfil, los pacientes deberían reunir los factores necesarios para considerarlos de muy alto riesgo cardiovascular según las directrices europeas sobre dislipemia (diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1 con lesión en órgano diana, filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m² o SCORE > 10%)¹⁹. Este perfil también incluiría a los individuos con dislipemias graves distintas de HF, con cifras basales de colesterol muy elevadas y que mantuvieran una concentración de cLDL > 130 mg/dl a pesar del tratamiento hipolipemiente óptimo, como los pacientes con hiperlipemia combinada familiar o formas poligénicas graves.

CONCLUSIONES

La disponibilidad de nuevos fármacos con gran eficacia hipolipemiente, como los inhibidores de la PCSK9, permitirá alcanzar los objetivos recomendados de cLDL en gran cantidad de pacientes (figura). Su utilización se asociará, presumiblemente, con un significativo descenso del riesgo cardiovascular total y la mortalidad. La finalización de los ensayos clínicos de morbimortalidad con varios de estos anticuerpos monoclonales, actualmente en marcha, permitirá precisar mejor las poblaciones de pacientes que se beneficiarán de este tratamiento y analizar su coste-efectividad.

Aunque las situaciones clínicas planteadas en este documento se refieren exclusivamente a enfermedad ateromatosa coronaria, las mismas conclusiones podrían aplicarse a otras situaciones relacionadas con la arteriosclerosis, como la enfermedad arterial periférica o la cerebrovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Anguita Sánchez ha recibido honorarios por la redacción/ revisión de manuscritos y ponencias de Amgen. A. Cordero ha recibido honorarios por labores de consultoría, testimonio de experto y ponencias de MSD, AstraZeneca, Menarini, Amgen y Sanofi. J.M. Mostaza ha recibido honorarios por labores de consultoría, ponencias y presentaciones educativas de Amgen y Sanofi. R.M. Lidón ha recibido honorarios por labores de consultoría de AstraZeneca y por testimonio de experto y ponencias de Amgen y Ferrer. J.L. López-Sendón ha recibido becas de Sanofi, Pfizer, Bayer y GlaxoSmithKline, honorarios por participación en revisiones de Pfizer, Bayer y Merck, por labores de redacción/visión de manuscritos de Amgen, por consultoría de Bayer, por ponencias de Menarini, Servier, Novartis y Merck y financiación para gastos de viaje de Servier. X. García-Moll ha recibido honorarios por ponencias de Sanofi, Amgen y MSD y financiación para gastos de viaje de Sanofi. J.J. Gómez Doblas ha recibido honorarios por ponencias de Amgen. A. Castro ha recibido honorarios por labores de consultoría de GOC Networking y por ponencias de Amgen. L. Rodríguez Padial ha recibido honorarios por su participación en revisiones de Amgen y Sanofi y por la preparación de manuscritos de Rovi, Amgen y MSD. J.R. González-Juanatey ha recibido honorarios por ponencias de Amgen, Sanofi, MSD, Boehringer-Ingelheim, Novartis, AstraZeneca, Ferrer, Servier, Bayer y Menarini.

BIBLIOGRAFÍA

- Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-50.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-94.
- Millán Nuñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando A, Díaz-Rodríguez A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:36-44.
- Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muñoz O, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278-85.
- Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:685-8.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-22.
- Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37:1373-9.
- Bergeron N, Phan BAP, Ding Y, Fong A, Krauss RM. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2015;132:1648-66.
- Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37:536-45.
- Anguita Sánchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, García-Moll Marimón X, Gómez Doblas JJ, González Juanatey JR, et al. Necesidades no cubiertas con el tratamiento hipolipemiente oral. Identificación de pacientes prioritarios en el ámbito de la enfermedad coronaria [citado 29 Jun 2016]. Disponible en: <http://scardio.es/1Udrml0>

11. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJP, Kotseva K, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;241:169–75.
12. Gidding SS, Ann Champagne M, De Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2167–92.
13. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1411–6.
14. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163–70.
15. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
16. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:532–40.
17. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11–8.
18. Simpson RJ, Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: a systematic review. *J Clin Lipidol*. 2016;4:462–71.
19. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.