



ORIGINAL BREVE

# Estudio prospectivo sobre uso y persistencia de tratamiento hipolipidemiante en pacientes con hipercolesterolemia severa



María G. Matta<sup>a,\*</sup>, Benjamín Saenz<sup>a</sup>, Laura Schreier<sup>b</sup>, Agustina Corral<sup>a</sup>, Agustina Sarobe<sup>a</sup> y Pablo Corral<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

<sup>b</sup> Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, INFIBIOC-UBA, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 27 de mayo de 2021; aceptado el 20 de julio de 2021

Disponible en Internet el 14 de octubre de 2021

## PALABRAS CLAVE

Tratamiento hipolipidemiante;  
Adherencia;  
Persistencia,  
Hipercolesterolemia;  
Enfermedad cardiovascular

## Resumen

**Introducción:** Las estatinas son la primera línea de tratamiento en pacientes con hipercolesterolemia severa (HS). A pesar de la evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad para prevenir eventos cardiovasculares, el correcto tratamiento sigue siendo un desafío.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional prospectivo diseñado para determinar mediante entrevista telefónica la presencia de factores de riesgo, seguimiento clínico anual, persistencia/uso de estatinas y aparición de nuevos eventos cardiovasculares (ECV) después de 5 años, en pacientes con HS incluidos en un programa de Detección de Hipercolesterolemia Familiar.

**Resultados:** Se evaluó a 115 participantes, la edad media fue de  $56 \pm 10$ , siendo el 74% mujeres. El 63,4% de las mujeres y el 43% de los hombres refirió estar en seguimiento y control clínico en el último año. El 38,8% de las mujeres recibió estatinas vs. el 26,7% de los hombres y solo 22 participantes (31,8%) fueron persistentes con el tratamiento desde 2015. El 15,5% de los participantes presentó un ECV no fatal y el 3,4% fatal. En el análisis multivariado no se detectaron predictores para presentar un ECV.

**Conclusiones:** En nuestra población con HS encontramos un alto riesgo de presentar un ECV y una dramática baja tasa de uso y persistencia al tratamiento con estatinas.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dra.gabrielamatta@gmail.com](mailto:dra.gabrielamatta@gmail.com) (M.G. Matta).

**KEYWORDS**

Lipid-lowering therapy;  
Adherence;  
Persistence;  
Hypercholesterolemia;  
Cardiovascular disease

## Use and persistence of lipid-lowering therapy in patients with severe hypercholesterolemia: A prospective study

**Abstract**

**Introduction:** Statins are the first line of treatment in patients with severe hypercholesterolemia (SH). However, despite the knowledge regarding its effectiveness and security for preventing cardiovascular diseases, treatment is a major challenge.

**Material and methods:** A prospective observational study was conducted by telephone survey to determine cardiovascular risk factors, annual monitoring, statins use and persistence and new-onset cardiovascular events (CVE) after 5 years in patients with SH including in a program for detection of familial hypercholesterolemia.

**Results:** 115 participants were analysed, the median age was  $56 \pm 10$  being 74% females. 63.4% of women and 43% of men had been correctly controlled in the last year. Patients on lipid lowering drugs stratified by sex was 38.8% in women and 26.7% in men, however, only 22 participants (31.8%) were persistence with statins since 2015. Overall, 48% of the patients presented a CVE and 3.4% died. Multivariate analysis did not reveal predictors for CVE.

**Conclusions:** In our population with SH we found a high risk to present a CVE and a dramatic low use and persistence with the treatment.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La hipercolesterolemia específicamente relacionada al aumento de los niveles de colesterol LDL (cLDL) es uno de los factores de riesgo más relevante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En la Argentina se estima una prevalencia por autorreporte de hipercolesterolemia del 28% en la población adulta<sup>1</sup>. Cuando los niveles de cLDL superan los 190 mg/dl, se considera que existe hipercolesterolemia severa (HS), una condición que obliga a iniciar tratamiento farmacológico intensivo y considerar como posible causal a la hipercolesterolemia familiar (HF), enfermedad genética frecuente, subdiagnosticada y subtratada.

Las estatinas son la piedra fundamental en la prevención de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, tanto en prevención primaria como secundaria. Han demostrado reducir la mortalidad y los eventos cardiovasculares en varios escenarios clínicos y son la indicación de primera línea para pacientes con HS<sup>2</sup>. Sin embargo, a pesar de toda la evidencia disponible en relación con su seguridad y eficacia, la mayoría de los pacientes no están medicados. Esta situación se observa no solo en prevención primaria, sino también en prevención secundaria y ocurre incluso en países de altos recursos. Ejemplos de esta problemática fueron expuestas en el estudio PURE donde, en prevención secundaria, se encontró que solo el 66,5% de los pacientes estaban tratados con estatinas en los países de alto ingreso per cápita en contraposición con el 3% en los de bajo ingreso<sup>3</sup>. Por otro lado, los pacientes que están bajo tratamiento en su mayoría no cumplen las metas propuestas por las guías de recomendaciones actuales. Diferentes estudios han demostrado, por distintas razones, la dificultad en alcanzar los objetivos en pacientes de prevención secundaria o alto riesgo CV. Como ejemplo de esta situación, el reciente estudio EUROASPIRE

V reporta que solamente alrededor de 1/3 de los pacientes en prevención secundaria alcanzan las metas de cLDL<sup>4</sup>. En referencia a pacientes con HS, en Argentina, el estudio DA VINCI muestra resultados similares en cuanto al alcance de este objetivo lipídico<sup>5</sup>.

La efectividad de las estatinas se ve principalmente afectada por la baja adherencia y el tratamiento subóptimo<sup>2</sup>. Se ha demostrado que la adherencia al hipolipemiente desciende drásticamente durante el primer año de tratamiento<sup>6</sup>. Esta falla en la adherencia, sumada a la baja tasa de uso de las estatinas, es un problema primordial que se presenta tanto en prevención primaria como secundaria, haciendo imperiosa la necesidad de implementar políticas sanitarias para mejorar el uso a largo plazo de las mismas, siendo que es esta una medicación costo-efectiva, con vasta evidencia y un perfil de seguridad ampliamente comprobado<sup>7</sup>.

El propósito y el objetivo central de este estudio fueron evaluar la presencia de factores de riesgo, el seguimiento clínico, el uso de estatinas y los nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con diagnóstico de HS en una región de la Argentina inmersa en el sistema sanitario público.

## Materiales y métodos

### Tipo de diseño y población de estudio

Se trata de un estudio observacional prospectivo. Durante el segundo semestre del 2020 se realizó el seguimiento telefónico de un subgrupo de 115 participantes elegidos al azar, portadores de HS, incluidos durante el año 2015 en el Programa de Detección de Hipercolesterolemia Familiar en Argentina (estudio DA VINCI), llevado a cabo en el partido de General Pueyrredón, Buenos Aires, Argentina<sup>8</sup>.

Los participantes incluidos en el estudio estudio DA VINCI asisten a un centro de atención pública y fueron ingresados por presentar en el análisis bioquímico un colesterol total mayor que 300 mg/dl o cLDL mayor que 190 mg/dl. En el inicio del programa de detección cada participante fue interrogado para recabar antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y medicación hipolipidemiante recibida. Además, se les realizó un examen físico completo, buscando constatar la presencia de xantomas tendinosos y arco corneal (estigmas de HF). Se aplicó el score de Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) para el diagnóstico clínico de HF, luego de recabar cada uno de los ítems correspondientes a dicho score. Para la determinación de los niveles de colesterol total, triglicéridos, cLDL y colesterol HDL (cHDL) se han utilizado métodos enzimáticos estandarizados bajo control de calidad interno y externo. Se descartaron causas de hipercolesterolemia secundarias midiendo TSH, creatinina, enzimas hepáticas y glucemia.

Todos los participantes ingresados en el estudio recibieron un informe final redactado por profesionales médicos y bioquímicos, destinado a su médico de cabecera con la evaluación final y recomendación de tratamiento hipolipidemiante a iniciar según las normas de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología con base en el resultado de su evaluación clínica y análisis bioquímico obtenido<sup>9</sup>. Sumado a esto, los pacientes recibieron un informe explicativo de su enfermedad y el seguimiento a realizar para asegurar una buena adherencia y continuidad del tratamiento. Para su correcto seguimiento, se recabaron los datos de contacto del paciente y de 2 familiares directos. Todos los participantes otorgaron, previo a su evaluación, consentimiento informado aceptando participar del programa y seguimiento. El estudio recibió la aprobación del comité de ética (Res CD 4705/14)<sup>8</sup>.

## VARIABLES DE ESTUDIO

Durante la entrevista telefónica de seguimiento se evaluó el control clínico del paciente en los últimos 12 meses teniendo en cuenta el número de consultas realizadas al centro médico y análisis de sangre. Se evaluaron nuevamente la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, sedentarismo, tabaquismo, diabetes), enfermedad cardiovascular preexistente, adherencia al tratamiento y la presencia de nuevos eventos cardiovasculares. Se definió como hipertensos a aquellos participantes que refirieron estar en tratamiento con medicamentos antihipertensivos y como diabéticos a aquellos participantes que refirieron estar bajo tratamiento con insulina o antidiabéticos orales. El sedentarismo se definió como la falta de actividad física regular: menos de 30 min diarios de ejercicio regular y menos de 3 días a la semana. Fueron considerados tabaquistas aquellos participantes que fumaban diariamente al menos un cigarrillo en el momento de la encuesta. Para evaluar el uso de estatinas se interrogó sobre el nombre del medicamento hipolipidemiante, la dosis y la toma diaria de la misma. Se consideró uso de estatinas positivo cuando el participante contestó que tomaba diariamente la medicación y uso de estatinas negativo cuando refirió abandono de la medicación completamente o tomas

esporádicas o intermitentes. Los participantes que al inicio del estudio (2015) ya estaban medicados diariamente con estatinas y refirieron continuar hasta el momento de la entrevista con la misma diariamente fueron considerados persistentes<sup>10</sup>. Los eventos cardiovasculares fueron definidos por autorreporte de internación o procedimiento de revascularización por cardiopatía isquémica, internación por accidente cerebrovascular, internación por insuficiencia cardíaca, procedimiento de revascularización periférica (bypass o endovascular), eventos ocurridos luego del reclutamiento del 2015. El evento muerte fue definido por autopsia verbal realizada al familiar directo contactado.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos categóricos se presentaron como número total de participantes y porcentajes (n [%]). Los datos continuos se muestran utilizando la media para la tendencia central y la desviación estándar para dispersión en los casos de distribución normal (media  $\pm$  desviación estándar). En caso de datos continuos de distribución distinta de la normal se utilizaron como medidas de resumen la mediana para la tendencia central y los percentiles para la dispersión (p25-p75). Las variables categóricas se analizaron por el método de la chi al cuadrado con corrección de Fisher cuando fue necesario, considerándose las diferencias como significativas cuando el valor de p fue menor que 0,05. Las variables numéricas con distribución normal se analizaron por el test de la t de Student. Los predictores de eventos cardiovasculares con significación estadística en el análisis bivariado fueron ajustados por edad y sexo por método de regresión logística. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software STATA 11 (Stata Corp., College Station, TX, EE. UU.).

## RESULTADOS

La muestra total de pacientes consistió en 115 participantes con diagnóstico de HS. Las características demográficas (edad media, sexo), clínicas (score DLCN, presencia de xantomas tendinosos, arco corneal, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, sedentarismo y presencia de enfermedad cardiovascular preexistente), uso de estatinas y los valores lipídicos de este subgrupo reclutado en el año 2015 se presentan en la [tabla 1](#). El promedio de edad de los participantes fue de 56 años, siendo el 74% mujeres. Cuarenta y dos participantes (36,5%) presentaron al menos un factor de riesgo cardiovascular modificable (diabetes, tabaquismo, hipertensión o cHDL debajo de 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres) y 33 (28,7%) presentaron al menos 2 factores de riesgo.

Durante la entrevista realizada en el 2020, 52 mujeres (63,4%) y 13 hombres (43%) refirieron estar en seguimiento y realizar un control clínico en el último año, estando esta diferencia de género en el límite de la significación estadística (p=0,057). Si bien en el inicio del estudio (2015) 46 participantes (41%) recibían medicación diaria con estatinas, solo 19 (34,7%) de ellos refirieron continuar con la misma a los 5 años; estos participantes fueron considerados persistentes. No encontramos diferencias en cuanto a la persistencia con estatinas entre los 28 participantes con score de DLCN  $\geq$  6 (criterios de probable HF) y los participantes con score menor que 6. Por otro lado, de los 69 participantes que no recibían medicación en el 2015 y que

**Tabla 1** Características demográficas, clínicas y valores lipídicos de los participantes al inicio del estudio (año 2015)

VARIABLES	Valor
Edad media, años (media ± DE)	56 ± 10
Sexo femenino, n (%)	85 (74)
Score DLCN ≥ 6, n (%)	28 (24,4)
Xantomas tendinosos, n (%)	4 (3,6)
Arco corneal, n (%)	13 (11,7)
Hipertensión, n (%)	39 (34,8)
Tabaquismo, n (%)	35 (31)
Diabetes, n (%)	22 (19,6)
Sedentarismo, n (%)	62 (55,4)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	6 (5,4)
Estatinas, n (%)	46 (41,1)
Colesterol total (media ± DE)	313,5 ± 48,5
cLDL colesterol, mg/dl (media ± DE)	224,8 ± 3,5
cHDL colesterol, mg/dl (media ± DE)	48,7 ± 14
Triglicéridos, mg/dl (mediana, RIC)	167 (126-214)

cHDL: colesterol HDL; cLDL: colesterol LDL; DLCN: score de Dutch Lipid Clinic Network; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

**Tabla 2** Análisis univariado de predictores para la ocurrencia de un evento cardiovascular

VARIABLES	OR (IC del 95%)	Valor de p
Edad	1,06 (0,99-1,12)	0,055
Sexo masculino	1,10 (0,27-3,70)	0,878
Hipertensión	1,83 (0,51-6,35)	0,275
Tabaquismo	0,80 (0,17-2,99)	0,720
Diabetes	3,3 (1,04-10,70)	0,043
Score de DLCN ≥ 6	1,80 (0,75-5,76)	0,265
Uso de estatinas +	0,87 (0,21-3,10)	0,815
cLDL colesterol, mg/dl	1,01 (0,99-1,02)	0,095

cLDL: colesterol LDL; IC: intervalo de confianza; DLCN: score de Dutch Lipid Clinic Network; OR: odds ratio.

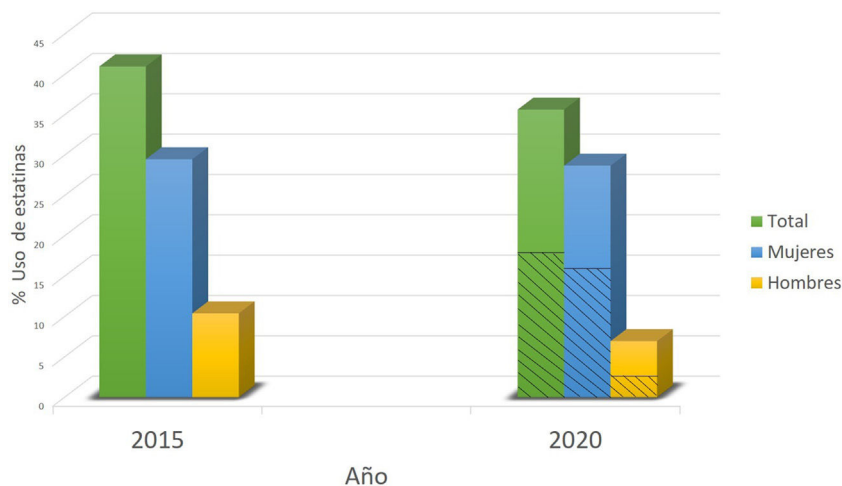
fueron asesorados para el inicio de esta, solo 22 participantes (31,8%) refirieron tomar diariamente la medicación en la actualidad. Estratificado por sexo, globalmente 33 mujeres (38,8%) refirieron recibir estatinas vs. 8 hombres (26,7%) en el 2020,  $p=0,187$  (fig. 1). Las causas de no iniciar la medicación o del abandono de esta reportadas o detectadas fueron: no recibir controles adecuados 65%, falta de indicación por el médico de cabecera 16%, dificultad en el acceso al centro de salud para obtener la medicación 13%, mialgias 4% y motivos personales 2%.

Durante el periodo de evaluación (2015-2020), 18 participantes (15,5%) refirieron haber presentado una internación por enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular isquémico) y 4 participantes (3,4%) fallecieron en el seguimiento por cardiopatía isquémica. Ninguno de los 19 participantes persistentes presentó

eventos cardiovasculares, en contraposición presentaron eventos 3 participantes (12%) de los 25 no persistentes ( $p=0,12$ ). Por último, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tener diabetes y el riesgo de presentar un evento cardiovascular. La odds ratio en pacientes con diabetes fue de 3,3 (intervalo de confianza del 95% 1,04-10,70), con una  $p$  de 0,043 (tabla 2). Sin embargo, esta asociación perdió significación estadística al ajustar por edad y sexo ( $p=0,082$ ).

### Discusión

El presente estudio muestra un abordaje prospectivo en un grupo de pacientes con HS, sin causas secundarias, con indicación de recibir tratamiento con estatinas, no estudiado hasta el momento en nuestro país, en una población perteneciente al sistema sanitario público de una región de la Provincia de Buenos Aires. Después de 5 años de seguimiento, observamos un bajo porcentaje de persistencia y de uso de estatinas, y una alta incidencia de eventos cardiovasculares acorde con la condición de subtratamiento, aun cuando el diagnóstico de HS y la recomendación terapéutica en esta población fueron correctamente realizados.



**Figura 1** Proporción de uso de estatinas al inicio del estudio y a los 5 años. Se marcan en rayado los participantes persistentes desde el 2015.

Los resultados de este estudio evidencian una alta proporción (64,3%) de participantes, portadores de un factor de riesgo extremo de enfermedad cardiovascular, que no están adecuadamente controlados ni recibiendo la medicación hipolipidemiante. Estas cifras son ligeramente superiores a las reportadas en estudios previos en otras partes del mundo, donde en población con HS aproximadamente un 50% de los pacientes candidatos no estaban recibiendo estatinas y presentaron, además, por esta falta de medicación en el seguimiento, aumento del riesgo cardiovascular<sup>11</sup>. Por otra parte, cuando analizamos a los 28 participantes con probable HF encontramos que solo el 37% fue persistente con el uso de estatinas a los 5 años. En población con diagnóstico de HF los datos publicados son escasos en cuanto a la adherencia de la medicación hipolipidemiante, indicando un porcentaje radicalmente opuesto a lo observado en nuestro estudio; en el estudio CASCADE-HF solo un 25% de los pacientes no recibían estatinas, refiriendo que aproximadamente el 15% no la recibía por intolerancia o alergia a las mismas<sup>12</sup>.

En nuestra población, la mayoría de las razones reportadas justificando el abandono de la medicación fue por causas económicas o una falla en el seguimiento o conducta de tratamiento por parte del médico de cabecera. Esta última situación se vio potencialmente agravada por la pandemia de la COVID-19 en el 2020, en parte por el miedo a concurrir al establecimiento médico a la consulta de control y, por otra parte, por la reducción o suspensión a las consultas ambulatorias que afectaron al sistema público en su reorganización para asistir a las demandas de la pandemia<sup>13</sup>.

Con respecto a la presencia de eventos cardiovasculares, no existen cohortes de seguimiento de pacientes con HS. Tomando en cuenta los datos de seguimiento de cohortes poblacionales con HF, en el registro español SAFEHEART se han reportado a 5 años la incidencia de un episodio cardiovascular no fatal en el 5,1% de los sujetos y en un 0,5% eventos cardiovasculares fatales<sup>14</sup>. Los predictores independientes de riesgo de esta población fueron la edad, el sexo masculino, la presencia de hipertensión arterial, la obesidad, el tabaquismo, los niveles de cLDL y de lipoproteína (a)<sup>14</sup>. En nuestra población con HS detectamos un número sorpresivamente mayor de eventos cardiovasculares, con un 15% de eventos cardiovasculares no fatales y un 3,4% de eventos cardiovasculares fatales. Estas diferencias podrían explicarse por el bajo uso de estatinas (40% en nuestra población vs. el 84,2% en la población del SAFEHEART) y, por otra parte, nuestros participantes presentaron un riesgo cardiovascular basal aumentado a expensas de una mayor prevalencia de diabetes<sup>14</sup>. Asimismo, comparados con los datos nacionales nuestro subgrupo, presentó mayor prevalencia de diabetes (19% vs. 12%), mayor consumo de tabaco (33% vs. 24%) y sedentarismo (55% vs. 44%)<sup>1</sup>.

En la Argentina existe un programa nacional del Ministerio de Salud cuyo objetivo es brindar medicamentos esenciales (basados en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud) a los Centros de Atención Primaria de la Salud (CAPS) públicos del país<sup>15</sup>. Dentro de estos medicamentos esenciales se incluye el tratamiento para la prevención y el manejo de enfermedades cardiovasculares, incluyendo actualmente a la simvastatina 20 mg y rosuvastatina 20 mg. A pesar de la disponibilidad de los mismos, de las capacitaciones realizadas en la operatoria de medicamentos e insumos distribuidos por la Coordinación de

Medicamentos Esenciales y de los Programas de Capacitación en Terapéutica Racional en Atención Primaria de la Salud (TRAPS), múltiples barreras han determinado la persistencia de un manejo inapropiado del paciente con hipercolesterolemia. Estas barreras incluyen problemas organizativos con la distribución de medicación a los CAPS, el bajo grado de acatamiento a las normativas propuestas para guiar al médico general con la indicación del medicamento, errores u omisiones de los médicos de atención primaria, problemas de comunicación con el paciente y falta de tiempo en la consulta.

Como limitación de este estudio, debemos mencionar, en primer lugar, que al ser un estudio realizado en el sector público y en una región determinada, la muestra seleccionada en el corte transversal no es representativa de la población general. En segundo lugar, mencionamos que los datos recabados en cuanto a la toma de la mediación, al ser un método indirecto (por entrevista), son dependientes de las respuestas e intenciones del paciente. Otra limitante que presentamos fue que no logramos analizar el último valor de cLDL en los participantes que se realizaron control en el 2020 debido a que la mayoría no disponían los resultados finales. En cuanto a los eventos reportados, si bien fueron recabados por autorreporte o entrevista al familiar en los casos de los participantes fallecidos, se consideraron solo eventos duros (internación, revascularización, muerte), disminuyendo la posibilidad de falsos positivos. Por último, dado el pequeño tamaño muestral no tuvimos un poder suficiente para encontrar predictores estadísticamente significativos en el análisis multivariado para la ocurrencia de eventos cardiovasculares. A pesar de esto, nos alerta de la situación real de un sector de la población con alta vulnerabilidad, información importante para la toma de conductas sanitarias más específicas.

## Conclusión

Los datos del seguimiento de esta serie de pacientes con HS, que incluye a pacientes con diagnóstico clínico de HF, denotan el bajo uso de tratamiento hipolipidemiante en el sector público de la Argentina debido, en su mayoría, a la falta de control, indicación y seguimiento médico. Por otro lado, y como consecuencia de este hallazgo, podemos observar la mayor incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, en comparación con otras cohortes de pacientes con características similares en otros países. Pese a que las estatinas han sido incluidas dentro de los medicamentos esenciales y se otorga gratuitamente en los CAPS, existen aún muchas barreras culturales, organizativas, socioeconómicas y educacionales que están limitando el correcto tratamiento de esta población de alto riesgo cardiovascular.

## Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Agradecimientos

A Facundo Blautzik, Rodrigo Cardoso, Macarena Sanchez Pardo y Facundo Sampayo, de la Universidad de FASTA de Mar del Plata, por colaborar con el armado de la base de datos.

## Bibliografía

- 4.ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Año 2019 [consultado 18 Jul 2021]. Disponible en: <https://fagran.org.ar/wp-content/uploads/2019/11/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf>.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Smith GD, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>. Issue 1 Art. No: CD004816.
- Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low income countries (the PURE Study): A prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378:1231–43, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61215-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61215-4).
- De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Z, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: The DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;28:1279–89, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
- Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21:311–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-007-6040-4>.
- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–405, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4).
- Corral P, Geller AS, Polisecki EY, Lopez GI, Bañares VG, Cacciagiu L, et al. Unusual genetic variants associated with hypercholesterolemia in Argentina. *Atherosclerosis*. 2018;277:256–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.009>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2019;41:111–88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11:44–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.
- Rodriguez F, Knowles JW, Maron DJ, Virani SS, Heidenreich PA. Frequency of statin use in patients with low-density lipoprotein cholesterol  $\geq 190$  mg/dl from the Veterans Affairs Health System. *Am J Cardiol*. 2018;122:756–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.008>.
- De Goma E, Ahmad Z, O'Brien E, Kindt I, Shrader PB, Newman C, et al. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States. Clinical perspective. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:240–9, <http://dx.doi.org/10.1161/circgenetics.116.001381>.
- Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, Onder G, Maggi S, Michel JP, et al. The potential long term impact of the COVID 19 outbreak on patients with non communicable diseases in Europe: Consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1189–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01601-4>.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muniz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia clinical perspective. *Circulation*. 2017;135:2133–44, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.024541>.
- World Health Organization. (2019)? Executive summary: The selection and use of essential medicines 2019: Report of the 22nd WHO Expert Committee on the selection and use of essential medicines: WHO Headquarters, Geneva, 1-5 April 2019. World Health Organization, [consultado 21 Agos 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325773>.