

# Nuevas guías ACC/AHA sobre el manejo de dislipemias: tiempo de implementar el score de calcio como herramienta de prevención primaria

## New ACC / AHA guidelines on the management of dyslipidemia: time to implement the calcium score as a primary prevention tool

Gastón A. Rodríguez-Granillo<sup>1</sup>, Patricia Carrascosa<sup>1</sup>

### RESUMEN

La utilización de métodos diagnósticos como herramientas de screening de enfermedad cardiovascular es escasa, dispersa y poco establecida. La estratificación de riesgo convencional mediante ecuaciones de riesgo clínico predice menos del 70% de los eventos y sobreestima el riesgo entre 37% y 154%.

El valor pronóstico del score de calcio (CAC) ha sido largamente demostrado, independientemente de la edad, etnia, factores de riesgo y de los resultados de estudios funcionales. Además de mejorar la predicción de eventos con respecto a los scores tradicionales y de otras herramientas diagnósticas, el CAC mejora la adherencia a estatinas y aspirina, promueve una reducción de peso asociada a mejoras en el estilo de vida y reclasifica el riesgo en hasta un 66% de los pacientes de riesgo intermedio. En particular, el CAC presenta una gran utilidad vinculada a la toma de decisión sobre el inicio de aspirina y/o estatinas como prevención primaria, con un claro beneficio en pacientes con CAC >100 independientemente del riesgo basal. Sin embargo, la penetración del CAC en nuestro medio es prácticamente nula, mientras que la indicación inapropiada de pruebas funcionales en pacientes asintomáticos sin antecedentes es una práctica relativamente frecuente.

La reciente publicación de las nuevas guía ACC/AHA para el manejo de dislipemias ofrece una nueva oportunidad para considerar la incorporación del CAC en adultos no diabéticos de entre 40 y 75 años con riesgo intermedio y LDL de entre 70 y 190 mg/dl. En estos pacientes, se recomienda la utilización del CAC cuando la decisión acerca del tratamiento con estatinas es incierta.

**Palabras claves:** estatinas, aterosclerosis coronaria, calcificación, pronóstico, cribado

### ABSTRACT

The use of diagnostic imaging as screening tools for cardiovascular disease is scarce, scattered, and poorly established. Conventional risk stratification through clinical risk equations predicts less than 70% of events, and overestimates risk between 37% and 154%.

The prognostic value of coronary artery calcium scoring (CAC) has been widely demonstrated, regardless of age, ethnicity, risk factors, and findings of functional tests. In addition to improving the prediction of events with respect to traditional scores and other diagnostic tools, CAC improves adherence to statins and aspirin, promotes weight reduction associated with lifestyle improvements, and reclassifies the risk in up to 66% of patients at intermediate risk. In particular, CAC is very useful for decision-making on whether to start aspirin and/or statins for primary prevention, with a clear benefit among patients with CAC >100 regardless of baseline risk. However, the implementation of the CAC in routine clinical practice is very rare, whereas the inappropriate indication of functional tests among asymptomatic patients without antecedents is relatively frequent.

The recent publication of the new ACC/AHA guidelines for the management of dyslipidemias offers a new opportunity to consider the incorporation of CAC in non-diabetic adults between 40 and 75 years with intermediate risk and LDL-C between 70 and 190 mg/dl. In these patients, the use of ACC is recommended when the decision to start treatment with statins is uncertain.

**Keywords:** statin, coronary atherosclerosis, calcification, prognosis, screening.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2019;10(1):17-20. DOI: 10.30567/RACI/201901/0017-0020

A pesar de que en las últimas décadas los índices de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) han disminuido significativamente en países desarrollados, en virtud de mejoras sustanciales en estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento; continúan presentando números alarmantes. Solo en los Estados Unidos, la ECV causa casi 1 millón de muertes por año, con una muerte cada 38 segundos, y constituye la causa de muerte en 1 de cada 3 personas<sup>1</sup>.

Desde hace varias décadas se encuentra bien establecido que la mayor parte de los eventos tromboticos coronarios agudos se originan sobre lesiones con estenosis angiográfica <50%, mientras que menos del 25% de los pacientes con infarto tienen como sustrato lesiones >70%<sup>2-4</sup>. En paralelo, el 54% de los eventos en pacientes incluidos en el estudio Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain

(PROMISE) ocurrieron en pacientes con ausencia de enfermedad obstructiva por angiografía coronaria por tomografía computarizada (TC), y el 57% presentaba estudios funcionales previos normales<sup>5</sup>.

Si se combinan todos los tipos de cáncer y las enfermedades respiratorias crónicas juntos, no alcanzan las cifras de las muertes causadas por ECV. Sin embargo, si bien se encuentra muy expandida la utilización de herramientas de *screening* para enfermedades de mucho menor impacto epidemiológico como el cáncer de próstata, de mama o de colon, la utilización de métodos diagnósticos como herramientas de *screening* de ECV, cuyo impacto es, por ejemplo, mucho mayor que el del cáncer de mama incluso en mujeres, es muy escasa, dispersa y poco establecida<sup>2</sup>.

La estratificación de riesgo convencional mediante ecuaciones de riesgo clínico (basadas en factores de riesgo coronario) predicen menos del 70% de los eventos, y sobreestiman el riesgo entre un 37% y un 154%<sup>6</sup>. En especial, las nuevas ecuaciones de riesgo recomendadas por la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* (ACC/AHA *Pooled Cohort Risk Equation*) sobreestiman significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, independientemente del sexo y etnia<sup>7</sup>. Teniendo en cuenta que a partir de la publicación de las guías de la ACC/AHA

1. Departamento de Imágenes Cardiovasculares. Diagnóstico Maipú, Buenos Aires, Rep. Argentina

✉ Correspondencia: Gastón Rodríguez-Granillo MD, PhD, FACC. Diagnóstico Maipú, Av. Maipú 1668, B1602ABQ Vicente López, Buenos Aires, Rep. Argentina. Tel./fax: +5411 48377580. grodriguezgranillo@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 20/01/2019 | Aceptado: 15/03/2019

para el tratamiento de dislipemias en el año 2013 se recomienda considerar el tratamiento con estatinas según los niveles de riesgo (en pacientes no diabéticos de 40 a 75 años con niveles de LDL-C de entre 70 y 189 mg/dl a partir de un riesgo de eventos a 10 años  $\geq 7,5\%$ ), una enorme cantidad de personas sanas son medicadas con estatinas y/o aspirina. Por poner algunos ejemplos según estas guías; 1) un hombre de 58 años, sin antecedentes de diabetes, hipertensión, ni tabaquismo, y con niveles de colesterol total de 180 mg/dl, HDL-C de 42 mg/dl y LDL-C de 90 mg/dl, con presión arterial de 130/80 mmHg, tendría un riesgo de desarrollar eventos a 10 años del 7,7 % (riesgo intermedio); y un hombre de 63 años, sin antecedentes de diabetes, hipertensión, ni tabaquismo, y con niveles de colesterol total de 150 mg/dl, HDL-C de 50 mg/dl y LDL-C de 75 mg/dl, con presión arterial de 120/80 mmHg, tendría un riesgo de desarrollar eventos a 10 años del 7,9 %. Por lo tanto, en ambos pacientes se recomendaría considerar el tratamiento con estatinas. Esto no solo generaría una exposición a riesgos innecesarios, sino que impondrían un costo significativo a los sistemas de salud no únicamente vinculado a las medicaciones en sí mismo, sino a las posibles complicaciones asociadas, en particular el riesgo de sangrado mayor en pacientes medicados con aspirina<sup>8-11</sup>. Para tener una noción del posible impacto de la aplicación de estas guías a nivel local, sirva de ejemplo el estudio epidemiológico sobre el perfil cardiometabólico dentro de exámenes clínicos periódicos de salud (chequeos) publicado en el año 2016 en esta misma revista. En ese estudio, que incluyó 311 individuos asintomáticos de una edad media de 42 años, el 34% de los hombres  $\geq 40$  años presentó un riesgo  $\geq 7,5\%$ , debiendo considerarse el tratamiento con estatinas según las últimas guías publicadas<sup>12</sup>. En la misma línea, los datos del estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) son reveladores. En ese estudio longitudinal que incluyó 6.814 pacientes asintomáticos de entre 45 y 84 años, el 41% de los pacientes con indicación de tratamiento con estatinas (riesgo de eventos  $\geq 7,5\%$ ) tenía ausencia de calcificaciones coronarias (*score* de calcio 0)<sup>13</sup>. Por lo tanto, es de gran importancia mejorar la identificación de pacientes en riesgo, que permitan implementar medidas de prevención más efectivas.

Como se mencionó, existen múltiples técnicas de imagen clínicamente establecidas para el *screening* de diversas patologías con mucho menor impacto global que la ECV (mammografía y videocolonoscopia, entre otras). El *score* de calcio coronario (CAC) por TC representa una herramienta diagnóstica ideal para el *screening* de ECV y toma de decisiones. Una enorme cantidad de estudios epidemiológicos de gran tamaño y seguimiento mayor de 10 años han demostrado el valor pronóstico del CAC, identificando pacientes de muy bajo riesgo (CAC 0), de riesgo bajo a moderado (CAC 1-99), de riesgo intermedio (CAC 100-399) y pacientes de riesgo elevado (CAC  $>400$ ), independientemente de la edad, etnia, factores de riesgo coronario (FRC) y de los resultados de estudios funcionales. En particular, los pacientes asintomáticos con ausencia de calcificaciones coronarias (CAC 0) presentan un bajísimo riesgo de eventos cardiovasculares (aproximadamente un 0,10% de eventos por año), otorgando una ventana de seguridad de al menos 5 años<sup>14-16</sup>. Si bien los pacientes con peor pronóstico son aquellos con múltiples FRC y CAC  $>400$ , debe destacarse que el CAC predice el riesgo de eventos independientemente de los FRC. En un estudio reciente que incluyó 44.052 pacientes asintomáticos de una edad media de 54 años, Nasir et al. demostraron que los pa-

cientes sin FRC pero con CAC  $\geq 400$  tuvieron una mortalidad significativamente mayor que aquellos con 3 o más FRC pero con CAC 0<sup>16</sup>. Además, en dicho estudio, el 50% de los pacientes sin FRC presentaron calcificaciones coronarias (de los cuales casi el 20% presentaron CAC  $>100$ ); mientras que el 30% de los pacientes con más de 2 FRC no presentaron calcificaciones (CAC 0).

Además de mejorar significativamente la predicción de eventos con respecto a los *scores* de riesgo tradicionales y de otras herramientas como el eco-Doppler de vasos de cuello, el índice tobillo-brazo y la proteína C reactiva, el CAC mejora la adherencia a estatinas y aspirina, promueve una reducción de peso asociada a mejoras en el estilo de vida, y reclasifica el riesgo en hasta un 66% de los pacientes de riesgo intermedio (26% a elevado y 40% a bajo riesgo)<sup>17-20</sup>. En efecto, el CAC presenta una gran utilidad para la decisión de iniciar aspirina y/o estatinas como prevención primaria, habiendo sido esto reportado en subestudios del MESA. Miedema et al. reportaron un claro beneficio del tratamiento preventivo con aspirina en pacientes con CAC  $>100$ , independientemente del riesgo basal; mientras que en pacientes con CAC 0 el riesgo de sangrado mayor superó cualquier beneficio independientemente del riesgo basal<sup>21</sup>. En paralelo, Martin et al. reportaron un contrastante número necesario a tratar (NNT) con estatinas para prevenir un evento, de 30 en pacientes con perfil lipídico normal pero CAC  $>100$ , contra un NNT de 154 en pacientes con dislipemia pero con CAC 0<sup>22</sup>. El beneficio del tratamiento con estatinas en pacientes con CAC  $>100$  (y la falta de beneficio en aquellos con CAC 0) fue confirmado en un estudio retrospectivo del *Walter Reed Army Medical Center*, que incluyó 17 mil pacientes consecutivos en quienes se realizó CAC entre los años 2002 y 2009. Tras un seguimiento de 9,4 años, el tratamiento con estatinas se asoció a una reducción significativa de los eventos adversos mayores en pacientes con CAC  $\geq 1$  ( $p=0,015$ ) pero no indujo ningún beneficio en aquellos con CAC 0 ( $p=0,99$ ), y encontraron una relación entre el grado del efecto y la extensión basal de la calcificación (NNT de 100 para CAC 1-100, y de 12 para CAC  $>100$ )<sup>23</sup>.

Algunos detractores del método argumentan que no se han realizado aún ensayos clínicos aleatorizados prospectivos que evalúen estrategias de prevención guiadas según los resultados del CAC. Y es probable que esto no suceda nunca, debido a que requeriría una gran inversión para la industria sobre un tema que se podría decir prácticamente resuelto, y a que conllevaría grandes dificultades éticas al eximir de estatinas a pacientes con CAC elevado.

En cuanto al costo, cabe mencionarse que el 78% de la población blanco presenta CAC  $<100$  y apenas el 8% presenta CAC  $>400$ , de modo que el incremento del costo vinculado a pruebas funcionales y/o intervenciones subsiguientes impactaría (y de forma necesaria dada la extensión de la ECV) en apenas una fracción de la población<sup>24</sup>. Sin embargo, la costo-efectividad no puede analizarse fuera de los costos de las estatinas y del CAC<sup>25</sup>. Por poner un ejemplo, en la Argentina, en términos generales, las estatinas son mucho más costosas que en los Estados Unidos (a partir de USD 3 a 4 por mes en EE.UU., y no menos de USD 10 por mes en Argentina), mientras que el costo del CAC es menor (entre USD 100-400 en EE.UU., y entre USD 100-180 en Argentina). Si bien no ha sido estudiado de forma prospectiva, este contexto promovería un perfil costo-efectivo para la utilización de CAC como herramienta de decisión en nuestro medio.

Es difícil encontrar en la literatura otros ejemplos de prácticas tan robustamente fundamentadas que, a pesar de ello, generen tal indiferencia en la comunidad médica, particularmente tratándose de una herramienta extremadamente sencilla (estudio de aproximadamente 5 minutos, sin requerimiento de agujas, estrés o drogas) y segura (asociada a una dosis de radiación muy baja, y sin requerimiento de contraste).

A pesar de todo lo descripto y de la disponibilidad de una herramienta efectiva, segura, reproducible, fácilmente interpretable y con un valor predictivo negativo tal que ofrece una ventana de seguridad de al menos 5 años en pacientes con CAC 0, la penetración del CAC en nuestro medio es prácticamente nula. En contraste, la indicación inapropiada de pruebas funcionales en pacientes asintomáticos sin antecedentes es una práctica relativamente frecuente. En los Estados Unidos se estima que aproximadamente el 35% de las pruebas funcionales cardíacas con imágenes tienen una indicación probablemente inapropiada (más frecuente en el caso del ecocardiograma de estrés), y generan un costo anual medio de 500 millones de dólares<sup>26</sup>. Para poner un ejemplo concreto de la utilidad que tiene el *score* de calcio en pacientes asintomáticos, e incluso en pacientes con sintomatología atípica, describimos el caso del último paciente en el que realizamos un *score* de calcio. Este fue un hombre de 64 años, con índice de masa corporal de 30 kg/m<sup>2</sup> e hipertensión (valsartán/hidroclorotiazida) como únicos factores de riesgo. Presentaba sintomatología inespecífica, con disnea ocasional de varios meses de evolución sin relación con el esfuerzo. Le indican un ecocardiograma con estrés (prueba máxima y suficiente, 9,5 METS, con comportamiento reactivo de la presión arterial e ITT máximo de 35.400), presentando infradesnivel del ST de 1,5 mm en derivaciones inferolaterales y reportándose leve hipoquinesia inferior. Debido a la sintomatología inaracterística y los hallazgos ecocardiográficos no concluyentes, su médico de cabecera le solicitó un SPECT reposo-esfuerzo donde presentó los mismos hallazgos electrocardiográficos, con perfusión miocárdica normal. Para terminar de definir el caso, recibimos al paciente con indicación de *score* de calcio + angiotomografía computarizada coronaria, siendo ambos normales (CAC 0 y angio-TC sin lesiones). En resumen, en pacientes asintomáticos de riesgo intermedio o incluso con síntomas inaracterísticos como en este caso, el CAC permitiría evitar estudios cardiológicos innecesarios.

Ya el Consenso de Prevención Cardiovascular de la Socie-

dad Argentina de Cardiología, publicado en el año 2012 y actualizado en el año 2016, otorgaba al CAC una recomendación de clase IIa para su utilización en pacientes de riesgo intermedio<sup>27</sup>.

La reciente publicación de las nuevas guías del *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force* para el manejo de dislipemias ofrece una nueva oportunidad para considerar la incorporación del CAC en adultos no diabéticos de entre 40 y 75 años con riesgo intermedio (o incluso en riesgo limítrofe de entre 5 y 7,5%) y LDL de entre 70 y 190 mg/dl<sup>28</sup>. En estos pacientes, si el CAC es 0 no se debería iniciar tratamiento con estatinas (a excepción de pacientes con claros antecedentes heredofamiliares); si el CAC es de entre 1 y 99 se favorecería el tratamiento con estatinas, particularmente en pacientes mayores de 55 años; y en pacientes con CAC >100 (o con percentil  $\geq 75\%$ ) el tratamiento con estatinas estaría indicado<sup>28</sup>. Es preciso señalar que estas guías no recomiendan *screening* con CAC en todos los pacientes con riesgo limítrofe o intermedio, sino que recomiendan su utilización cuando la decisión acerca del tratamiento con estatinas es incierta. Entre otros beneficios ya mencionados, debe destacarse que según las ecuaciones de riesgo del ACC/AHA, todas las personas que vivan lo suficiente, incluso sin ningún factor de riesgo aparte de la edad, serían eventualmente elegibles para el tratamiento con estatinas. Por lo tanto, una gran proporción de estos pacientes podrían eximirse de dicho tratamiento con la demostración de ausencia de calcificaciones (CAC 0)<sup>29</sup>.

Recientemente, el Dr. Matthew Budoff expresó la utilidad del CAC de la forma más sencilla y categorica posible: “*You wouldn’t put someone on chemotherapy if they didn’t have cancer; similarly, we shouldn’t use statins in people without atherosclerosis*” (“Ud. no pondría a alguien en quimioterapia si no tuviera cáncer; de similar modo, no deberíamos usar estatinas en personas sin aterosclerosis”).

Estas nuevas guías, que incorporan el CAC, son quizá el primer gran paso fuera de los *scores* clínicos de riesgo, al permitir una mejor toma de decisiones en base a evidencia objetiva sobre la presencia y extensión de aterosclerosis coronaria, individualizando mejor el riesgo en cada paciente.

Es imperioso que en un futuro próximo los sistemas de salud, motivados oportunamente por un incremento de la hasta ahora muy escasa demanda de los médicos, se adecuen a estas guías no solo por el beneficio de los pacientes sino también con la pretensión de optimizar la utilización de los recursos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(12):e67-e492.
2. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(1):56-62.
3. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1262-75.
4. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, et al. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(9):1456-63.
5. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;135(24):2320-32.
6. DeFilippis AP, Young R, Blaha MJ. Calibration and Discrimination Among Multiple Cardiovascular Risk Scores in a Modern Multiethnic Cohort. *Ann Int Med* 2015;163(1):68-9.
7. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al. Accuracy of the Atherosclerotic Cardiovascular Risk Equation in a Large Contemporary, Multiethnic Population. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(18):2118-30.
8. Brandt M, Davidson MB, Schriger DL, Lorber B, Herman WH. Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. *Diab Care* 2003;26(6):1796-801.
9. Mitchell AP, Simpson RJ. Statin cost effectiveness in primary prevention: a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC Res Notes* 2012;5:373.

10. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;321(3):277-87.
11. Rodríguez-Granillo GA. El lado oscuro de la luna: perfil de seguridad de estatinas. *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista* 2012;01:23-7.
12. Sarati LI, Vallejos J, Schwartzman D, et al. Perfil cardiometabólico adverso de pacientes sanos en exámenes clínicos periódicos de salud. *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista* 2016;7(3):129-35.
13. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66(15):1657-68.
14. Shaw LJ, Giambone AE, Blaha MJ, et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015;163(1):14-21.
15. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(18):1860-70.
16. Nasir K, Rubin J, Blaha MJ, et al. Interplay of coronary artery calcification and traditional risk factors for the prediction of all-cause mortality in asymptomatic individuals. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(4):467-73.
17. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308(8):788-95.
18. Kalia NK, Cespedes L, Youssef G, Li D, Budoff MJ. Motivational effects of coronary artery calcium scores on statin adherence and weight loss. *Coron Artery Dis* 2015;26(3):225-30.
19. Chang SM, Nabi F, Xu J, et al. Value of CACS compared with ETT and myocardial perfusion imaging for predicting long-term cardiac outcome in asymptomatic and symptomatic patients at low risk for coronary disease: clinical implications in a multimodality imaging world. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(2):134-44.
20. Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The Identification of Calcified Coronary Plaque Is Associated With Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10(8):833-42.
21. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7(3):453-60.
22. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2014;129(1):77-86.
23. Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF, et al. Impact of Statins on Cardiovascular Outcomes Following Coronary Artery Calcium Scoring. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(25):3233-42.
24. Shaw LJ, Min JK, Budoff M, et al. Induced cardiovascular procedural costs and resource consumption patterns after coronary artery calcium screening: results from the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(14):1258-67.
25. Pletcher MJ, Pignone M, Earnshaw S, et al. Using the coronary artery calcium score to guide statin therapy: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7(2):276-84.
26. Ladapo JA, Blecker S, Douglas PS. Physician decision making and trends in the use of cardiac stress testing in the United States: an analysis of repeated cross-sectional data. *Ann Intern Med* 2014, 161(7):482-490.
27. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol* 2012 Sept-Oct;80(2).
28. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 3. pii: S0735-1097(18)39033-8.
29. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A Simple Disease-Guided Approach to Personalize ACC/AHA-Recommended Statin Allocation in Elderly People: The Biolmage Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(9):881-91.