



ARTÍCULO ESPECIAL

Cardiología “basada en la evidencia”: aplicaciones prácticas de la epidemiología

I. La valoración de medicamentos o terapias novedosas

Jorge F. Trejo-Gutiérrez,¹ Francisco López-Jiménez.²

¹ Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic Florida

² Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic Minnesota

Recibido el 19 de enero de 2011; aceptado el 24 de enero de 2011.

PALABRAS CLAVE

Estudio aleatorio controlado; Análisis crítico; Terapia novedosa; EEUU.

KEY WORDS

Randomized controlled trial; Critical analysis; Novel therapy; USA.

Resumen

El incremento sustancial de estudios terapéuticos que utilizan el diseño aleatorio controlado, demanda que el cardiólogo se familiarice con los aspectos esenciales en el diseño y conducción de los mismos, con énfasis particular en la interpretación adecuada y la aplicabilidad de sus resultados. En esta revisión basada en casos clínicos, se discuten algunos aspectos importantes en la valoración de terapia novedosa contemporánea como el uso y análisis de objetivos de eficacia compuestos; implicaciones de la terminación temprana de estudios y la extrapolación de resultados a la población.

Evidence-based cardiology: practical applications from epidemiology I. The evaluation of a novel drug or therapy

Abstract

The substantial increase of randomized controlled trials demand familiarity with the essential aspects of their design and performance by the cardiologist, particularly the adequate interpretation and applicability of the results. In this clinically-based review, we discuss some important aspects in the assessment of novel contemporary therapy such as the use and analysis of composite endpoints; implications from early termination of trials and extrapolation of results to the population.

Correspondencia: Jorge F. Trejo-Gutiérrez, Mayo Clinic. Division of Cardiovascular Diseases 4500 San Pablo Road. Jacksonville FL 32224. Correo electrónico: trejo.jorge@mayo.edu

Introducción

Con este primer artículo, abordamos una pregunta que el cardiólogo encuentra frecuentemente: ¿Ofrece este medicamento un mayor beneficio en el tratamiento de cierta entidad clínica? Se discutirá esta interrogante en base a dos escenarios clínicos contemporáneos.

Caso 1

AM, masculino de 64 años, fue admitido al hospital con infarto al miocardio sin elevación del segmento ST. Es diabético, hipertenso y con dislipidemia no tratada. Sin enfermedad coronaria conocida, tiene insuficiencia renal crónica estadio 3 (filtración glomerular estimada en 40 mL/min). A su ingreso, PA 140/70, FC 88, FR 14. Exploración física sin distensión venosa yugular, se auscultó soplo protosistólico 1/6 en foco aórtico, no soplos diastólicos, tuvo S4 en foco aórtico accesorio. Auscultación pulmonar normal. Resto del examen físico sin datos relevantes. Se realizó coronariografía donde se encontró una lesión estenótica de la arteria coronaria descendente anterior en su tercio proximal del 80%. En decisión conjunta con el cardiólogo intervencionista, se hizo dilatación percutánea de la estenosis e implantación de *stent* liberador de sirolimus. Recientemente se aprobó el uso de prasugrel por el hospital como alternativa a clopidogrel. Además de aspirina, ¿qué antiplaquetario utilizar en este paciente?

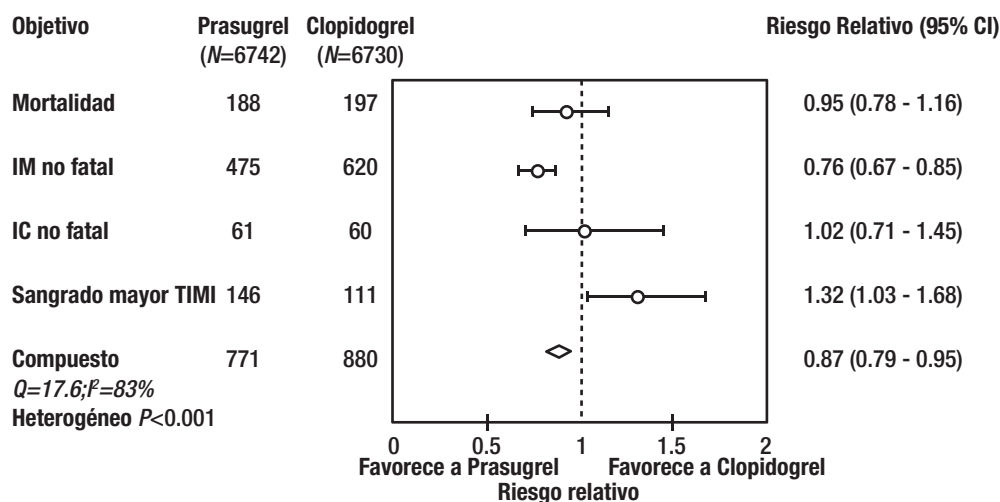
La Cardiología se ha destacado entre las subespecialidades de Medicina Interna por el número y el tamaño de estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, los cuales son considerados como el experimento ideal con el que debemos juzgar la eficacia de agentes terapéuticos.¹ No obstante que este tipo de estudio tiene el diseño óptimo para analizar una terapia novedosa, es necesario revisar el parámetro con el que se ha medido la superioridad de un agente determinado. En síntesis, la eficacia de un medicamento se mide frecuentemente por el efecto en objetivos compuestos por desenlaces de diversa índole, por ejemplo, muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización arterial, claudicación, insuficiencia cardíaca, entre otros. A mayor número de desenlaces posibles incluidos en el objetivo compuesto, mayor probabilidad que la terapia o agente novedoso sea capaz de mostrar una diferencia significativa con el placebo o la alternativa conocida. Sin embargo, es menester que se detalle cuál (es) de los componentes del objetivo compuesto es (son) responsable (s) de la diferencia, para dar una idea precisa de la importancia clínica de la investigación. Con respecto al estudio que valoró la diferencia de prasugrel vs. clopidogrel en síndrome coronario agudo (TRITON-TIMI 38);² el objetivo compuesto primario de eficacia fue muerte cardiovascular (MC), infarto al miocardio no fatal (IMNF) e infarto cerebral no fatal (ICNF). Este objetivo ocurrió en 12.1% de los pacientes tratados con clopidogrel vs. 9.9% de los tratados con prasugrel. Reducción de riesgo relativo (RRR) fue 19%, con intervalo de confianza a 95% (IC 95%) de 27% a 10%, $p < 0.0001$. El objetivo clave de seguridad fue sangrado mayor. Este desenlace ocurrió en 2.4% de los tratados con prasugrel y en 1.8% de los

tratados con clopidogrel. El exceso de riesgo relativo fue de 32%, IC 95% de 3% a 68%. El análisis de la diferencia en los componentes del objetivo primario de eficacia se ilustra en la **Figura 1**. El componente que fue responsable de la diferencia fue el IMNF (RRR 24%, IC 95% 33% a 15%, $p < 0.001$). Tanto la MC como el ICNF no fueron diferentes estadísticamente. Dado que la definición actual de IMNF puede requerir únicamente elevación de troponinas en el contexto de intervención coronaria percutánea,³ este desenlace se puede considerar de menor significado clínico que MC o ICNF. Si asignamos un peso clínico relativo de los componentes, a la MC podría asignársele un valor de 1, al ICNF 0.5 (dado la discapacidad resultante probable) y al IMNF sería de 0.06, el cual fue la tasa de mortalidad por IM en TRITON-TIMI 38. En un análisis de sensibilidad del diferente peso relativo asignado al IMNF,⁴ se observó que a este desenlace tendría que asignársele un valor de 0.4 a fin de que este componente único resultara con $p < 0.05$ entre la eficacia de los dos antiplaquetarios (**Figura 2**). Es decir, se tendría que aceptar que el IMNF tiene un impacto clínico mayor de lo deducido analíticamente, si queremos creer en la superioridad terapéutica de prasugrel vs. clopidogrel. Si tomamos en cuenta que el grupo tratado con prasugrel tuvo mayor frecuencia de sangrado mayor o aquel que amenazó la sobrevivencia, podemos concluir que este nuevo antiplaquetario no ha demostrado ser superior en eficacia y con un mayor riesgo de sangrado mayor que clopidogrel, no justificaría su uso rutinario en síndrome coronario agudo. Corolario: Es menester revisar la diferencia en eficacia de los componentes individuales en un objetivo compuesto y observar si existe diferencia en aquellos componentes que tienen mayor importancia clínica. Las recomendaciones en este respecto se detallan en la **Tabla 1**.

Caso 2

JR, masculino de 56 años, casado, empleado de banco, vino a consulta para ver si necesita tratamiento para el colesterol. Se le diagnosticó con hipertensión arterial hace cinco años y le han prescrito medicamento desde entonces. Recientemente escuchó que hay un examen de inflamación que detecta aterosclerosis y pregunta si necesita hacerlo. Ha aumentado 3 kg de peso y su papá es diabético. No tiene un programa de ejercicio rutinario. No acostumbra desayunar y come cerca de su trabajo. Negó síntomas en la revisión general. Medicamentos: atenolol 50 mg/día, aspirina 81 mg, multivitamina diaria. Su examen: P.A. 138/80, pulso 64, peso 85 kg, estatura 1.72 m, Índice de masa corporal 28.7, Circunferencia de cintura 94 cm. Su exploración física cardiovascular y general fue normal. Sus exámenes de laboratorio: Hb 14.5, Ht 45%, glucosa 110, creatinina 1.0, colesterol total 186; HDL 49, LDL 105, triglicéridos 158 (mg/dL). Sodio 140, potasio 4.3 (mEq/L). TGO, TGP, Fosfatasa alcalina normales. TSH 2.5 UI, Examen de orina normal.

En una publicación reciente de un estudio titulado JUPITER⁵ se mostró el beneficio de recibir rosuvastatina 20 mg/día en pacientes con colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) menor de 130 mg/dL y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) > 2.0 mg/L. De acuerdo a este estudio, este paciente sería candidato a medirse la hsCRP y si resultara con valores > 2 mg/L,



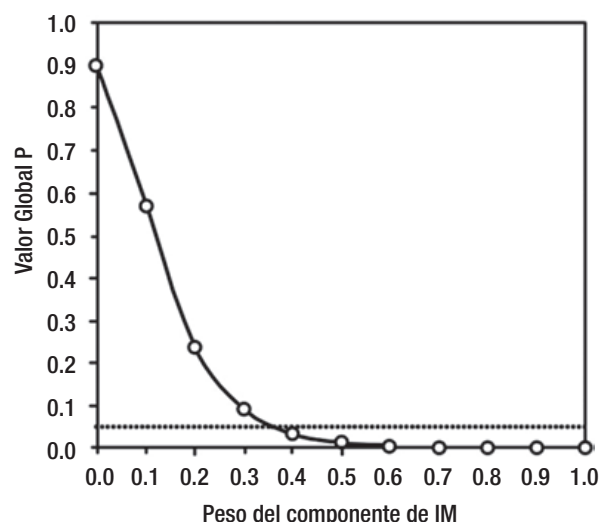
Tomado con permiso de: Kaul, S. et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:415-427.

Figura 1. TRITON- TIMI 38: Análisis Individual de la eficacia del objetivo compuesto primario, mostró que IM no fatal fue el componente único responsable de la diferencia entre prasugrel y clopidogrel, lo cual suscitó duda acerca del peso relativo asignado a este componente.

empezaría tratamiento con una estatina de alta potencia. ¿Es este estudio válido y aplicable en este paciente?

JUPITER fue un estudio multicéntrico que incluyó a 17 802 individuos aparentemente sanos que tenían un C-LDL menor de 130mg/dL y una hsCRP mayor a 2 mg/L. Fue un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, y mostró una RRR de 44% (IC 95% 54 a 31%) en el objetivo compuesto primario de eficacia, la combinación de infarto del miocardio (IM), infarto cerebral (IC), revascularización arterial, hospitalización por angina inestable o muerte cardiovascular (CV). Este estudio ilustra la necesidad de valorar cuidadosamente la validez interna de una investigación, es decir si los resultados generados tienen una base científica sólida de acuerdo al diseño y la conducción de la misma y también ofrece la oportunidad de apreciar la validez externa, la cual se enfoca en la aplicabilidad y generalización de los resultados obtenidos a la población general que investigó.

En primer término, el estudio JUPITER incluyó la medición de proteína C reactiva en base a evidencia preliminar que mostró a esta medición de inflamación como un marcador que predijo el desarrollo de eventos cardiovasculares⁶. Esta observación ha tenido aceptabilidad biológica en base a la investigación que muestra a la aterosclerosis como un proceso inflamatorio crónico⁷. De tal modo, la medición de este marcador de inflamación se ha propuesto como una prueba de escrutinio que pudiera ayudar a identificar a aquellos sujetos que tienen mayor probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares en un futuro. Además, el análisis *post hoc* de AFCAPS-TEXCAPS⁸ había mostrado que aquellos individuos con un C-LDL mayor que la mediana basal tuvieron un efecto benéfico por lovastatina cercano al de aquellos con un nivel de C-LDL menor que la mediana y hsCRP mayor que la mediana basal (1.6 mg/L). De tal forma, el estudio JUPITER se propuso demostrar que la identificación de participantes con tales



Tomado con permiso de: Kaul, S. et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:415-427.

Figura 2. Análisis de sensibilidad del peso asignado al componente de IM en el objetivo compuesto primario mostró que el peso necesario para tener una significación estadística ($p < 0.05$) fue 0.4, mientras que el peso calculado de IM fue de 0.06 (tasa de mortalidad de IM en el estudio)

características tratados con una estatina de alta potencia (rosuvastatina 20 mg/día) tendrían menor desarrollo de eventos cardiovasculares en un estudio aleatorio controlado con placebo.

Tabla 1. Recomendaciones sugeridas en la valoración de objetivos de eficacia compuestos (OEC).

- Revisar la validez de los componentes individuales: ¿Clínicamente importantes? ¿Potencialmente afectados por la terapia?
De preferencia, analizar los objetivos de eficacia separados de los de seguridad.
- Revisar si existe interacción entre el tratamiento y el objetivo(s) mediante prueba de heterogeneidad. - Analizar el impacto de los componentes del OEC de acuerdo a su importancia clínica. - Si existe divergencia importante en el impacto de los componentes del OEC, buscar si existe un análisis de sensibilidad del impacto clínico del componente responsable del resultado.

Modificado de: Kaul, S. et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:415-427.

Tabla 2. Análisis Bayesiano del impacto de JUPITER⁵ con los resultados de CORONA¹⁵

Objetivo	JUPITER Rosuvastatina	JUPITER Placebo	CORONA / JUPITER	JUPITER Impacto ajustado
Mortalidad Total	10	12.5	11.5	1
IM, IC, Muerte CV	4.5	8.5	7.4	1.1
IM	1.7	3.7	2.7	1

Tasa de eventos por 1000 pacientes/año

Adaptado de Kaul, S. et al. Arch Intern Med 2010;170:1073-1077.

El estudio JUPITER ha sido controversial debido a los siguientes puntos:

1. El valor de la utilización de hsCRP no puede ser definido en este estudio como una prueba de escrutinio ya que el grupo control no incluyó a individuos que tenían una proteína C reactiva menor de 2.0mg/L. De tal forma, los resultados de JUPITER únicamente pueden valorar el efecto de una estatina de alta potencia en un grupo particular de participantes con las características mencionadas, sin poder hacer ninguna connotación con respecto al valor de hsCRP como una prueba de escrutinio/estratificación. Asimismo, un meta-análisis reciente de estudios observacionales en diversos países mostró que la medición de hsCRP no añade una discriminación significativa que aquella provista por los factores de riesgo convencionales como son utilizados en el cálculo de riesgo cardiovascular por Framingham.⁹
2. El estudio JUPITER se truncó prematuramente, a 1.9 años promedio de transcurrido. Esta suspensión del estudio fue recomendada por el comité de monitoreo de datos y seguridad independiente del estudio una vez que se había alcanzado el número de eventos cardiovasculares que mostraban un beneficio definitivo a favor del grupo tratado con rosuvastatina. Esta decisión, aunque planeada *a priori* y de acuerdo a estándares establecidos en el diseño de estudios aleatorios controlados con placebo contemporáneos, es también sujeta a controversia. Es conocido que la terminación prematura de estudios aleatorios conlleva el riesgo de una sobreestimación de efecto benéfico o perjudicial de una intervención en cuestión.¹⁰

La explicación más frecuentemente aludida para este fenómeno es la llamada “regresión a la media” para referirse a aquella tendencia de observaciones -sean de historia natural o inducidas por una intervención- para tener un efecto mayor en las etapas iniciales para luego disminuir en el curso de observación o intervención.¹¹ En el caso particular del estudio JUPITER, los autores informaron

una disminución del 44% en el objetivo primario compuesto del estudio. Cuando el análisis se restringe a eventos cardiovasculares “sólidos” como muerte por cualquier causa, la rosuvastatina disminuyó el riesgo en un 20%, así como disminuyó 47% la combinación de IM, IC o muerte CV. La cifra correspondiente al IM fue una disminución de riesgo del 54%. De acuerdo a estas cifras la intervención de rosuvastatina disminuyó 2.5 muertes de cualquier causa por 1000 pacientes tratados/año. Las cifras correspondientes para la combinación de IM, IC y muerte CV fueron de cuatro eventos y para IM de dos eventos (Tabla 2). Con respecto a la terminación prematura del estudio, un meta-análisis reciente por Bassler y colaboradores¹² mostró que aquellos estudios aleatorios que terminaban prematuramente el estudio con una cuenta menor de 200 eventos tenían una probabilidad de sobreestimación promedio de 63%. Aquellos que lo terminaron entre 200 y 500 eventos tuvieron una probabilidad de sobreestimación de 35%, mientras que aquellos que tuvieron más de 500 eventos al terminar prematuramente el estudio sobreestimaron en promedio 12% (Tabla 3). El estudio JUPITER fue truncado cuando el número de eventos mayores cardiovasculares en el grupo placebo fue 251. Si consideramos que la disminución de 1 mmol/L (39 mg/dL) de C- LDL reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en 30% después de cuatro años de tratamiento de acuerdo al análisis del conglomerado de estudios aleatorios de estatinas,¹³ esto concuerda con la estimación de Bassler y colaboradores que el resultado del estudio de JUPITER probablemente sobreestimó el beneficio de rosuvastatina en esta población de estudio. Si se hace un análisis bayesiano¹⁴ del efecto del estudio de JUPITER asumiendo los resultados del estudio CORONA,¹⁵ el cual fue un estudio de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia cardíaca contemporáneo a JUPITER, observamos que el efecto de rosuvastatina en JUPITER ajustado a los resultados de CORONA, resulta en la disminución de un evento por cada 1000 pacientes por año tratados tanto en IM, la combinación de IM, IC o muerte CV así como muerte de cualquier causa (Tabla 2). Estos resultados son una estimación más conservadora y probablemente más cerca del efecto “real” de una

Tabla 3. Relación de los riesgos relativos de estudios aleatorios controlados truncados vs. no truncados. Estudios Aleatorios Truncados (n= 93). Los estudios aleatorios controlados truncados sobrestiman el efecto de acuerdo al número de eventos al tiempo de la suspensión del estudio

EACs truncados vs. No truncados (n=424)	Estudios Aleatorios Truncados (n= 93)		
	Estudios con menos de 200 eventos	Estudios con 200-500 eventos	Estudios con más de 500 eventos
Relación de riesgos relativos (95% CI)	0.37 (0.31-0.44)	0.65 (0.56-0.77)	0.88 (0.80-0.96)

Adaptado de: Bassler, D et al JAMA 2010;303:1180-1187.

estatina de alta potencia en la población de JUPITER. Este beneficio se ha observado que se puede obtener mediante la adopción de terapéutica de cambio de estilo de vida, como el llevar una dieta baja en grasa saturada, con bajo índice o carga glucémica como la que se encuentra en la dieta Mediterránea.¹⁶ Asimismo, un efecto equivalente se ha observado con el establecimiento de un programa de ejercicio adecuado y regular, tanto en la prevención primaria como en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares.¹⁷ De tal forma, una vez que volvemos al análisis de nuestro paciente en cuestión, podemos concluir lo siguiente:

1. No podemos recomendar la medición de hsCRP para estratificación de riesgo CV o para la decisión de utilizar estatinas en base al análisis presentado.
2. Ya que el efecto “real” de rosuvastatina en esta población de estudio es probablemente menor al obtenido con la suspensión prematura del estudio y pudiera ser comparable o inclusive superado por cambios en el estilo de vida (de acuerdo al riesgo CV basal individual), la decisión de iniciar estatinas deberá hacerse una vez que tengamos una estimación del riesgo cardiovascular del paciente en cuestión. Cuando utilizamos el cálculo de riesgo CV global de Framingham,¹⁸ el paciente tiene 16.5% a 10 años, riesgo intermedio. Ya que su riesgo puede mejorar sustancialmente con establecimiento de alimentación y actividad física adecuadas, es preferible hacer estas recomendaciones de primera instancia y observar la respuesta en un intervalo razonable. En prevención primaria, las guías actuales sugieren tratar intensamente (si es necesario, con medicamentos) factores de riesgo como dislipidemia en aquellos pacientes que tengan un riesgo cardiovascular a 10 años mayor de 20%. En aquellos individuos que tienen un riesgo cardiovascular bajo-intermedio y están en una edad en la cual su riesgo cardiovascular a 30 años proyecta ser alto, habrá que hacerse una valoración individual de riesgo y beneficio antes de prescribir medicamentos que tendrán que utilizarse a largo

plazo. Ya que la inocuidad del uso de estatinas a largo plazo (20 a 30 años) es aún incierta, es preferible que adoptemos medidas que tengan menor riesgo a largo plazo y mayor certeza de beneficio antes de tomar una decisión de utilizar medicamentos.

3. El otro punto importante en la aplicación de JUPITER es el relacionado al costo. Un estudio de costo efectividad reciente¹⁹ comparó tres diferentes estrategias en el uso de estatinas en esta población de individuos: la primera, un tratamiento con estatinas en base al riesgo calculado por Framingham sin medir proteína C reactiva; la segunda fue la de utilizar proteína C reactiva como escrutinio y la tercera siguió las guías de práctica del Panel de Tratamiento de Adultos III.²⁰ Este estudio encontró que si se asume una efectividad similar de la terapia de estatina a través de varios niveles de proteína C reactiva y si tenemos un costo de estatina menor de dos dólares por día, la estrategia basada en la valoración de riesgo se encontró ser más costo efectiva en el mayor número de grupos de edad y sexo cuando se comparó con las otras estrategias. Esta consideración es particularmente importante en países en desarrollo los cuales cuentan con menos recursos económicos para el tratamiento a largo plazo con medicamentos potencialmente costosos.

En resumen, la discusión de este par de casos clínicos nos ha permitido resaltar algunos aspectos importantes en la valoración de terapias novedosas contemporáneas. La explosión de estudios terapéuticos que utilizan el diseño aleatorio controlado, demanda que el cardiólogo se familiarice con los aspectos esenciales en el diseño y conducción de los mismos, con énfasis particular en la interpretación adecuada y la aplicabilidad de sus resultados.

Referencias

1. Nallamothu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the randomized clinical trial. The role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation* 2008;118:1294-1303.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
3. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined: A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
4. Kaul S, Diamond GA. Trial and Error. How to Avoid Commonly Encountered Limitations of Published Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:415-427.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
6. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-2610.
7. Fragoso-Lona JM, Ramírez-Bello J, Cruz-Robles D, et al. Marcadores pro y antiinflamatorios en la enfermedad arterial coronaria y el síndrome isquémico coronario agudo. *Arch Cardiol Mex* 2009;79:54-62.

8. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-Reactive Protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-1965.
9. Shah T, Casas JP, Cooper JA, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009;38 :217-231.
10. Schulz KF, Grimes D. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analysis. *Lancet* 2005;365:1657-1661.
11. Barnett AG, Van der Pols JC, Dobson A. Regression to the mean: What it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol* 2005;34:215-220.
12. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects. Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-1187.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
14. Kaul S, Morrissey RP, Diamond GA. By Jove! What is a clinician to make of JUPITER? *Arch Intern Med* 2010;170:1073-1077.
15. Kjekshus J, Apatrei E, Barrios V, et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
16. Mente A, de Koning L, Shannon HS, et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-669.
17. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health. Lessons learned from epidemiological studies across age, gender and race/ethnicity. *Circulation* 2010;122:743-752.
18. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753.
19. Lee KK, Cipriano L, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of using high-sensitive C-Reactive Protein to identify intermediate- and low-cardiovascular risk individuals for statin therapy. *Circulation* 2010;122:1478-1487.
20. 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; 285:2486-2497.