

El aporte colombo-ecuatoriano al estudio HOPE-3 y a la prevención primaria cardiovascular

The Colombian-Ecuadorian contribution to HOPE-3 study and cardiovascular primary prevention

PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO, DORA INÉS MOLINA, ARISTIDES SOTOMAYOR, JOSÉ LUIS ACCINI, HENRY GARCÍA, MARÍA EUGENIA CASANOVA, GREGORIO SÁNCHEZ, ROBERTO QUIROZ, CARLOS CURE-CURE, LUIS GARCÍA, MARIO FIGUEREDO, GUSTAVO AROCA, YAN CARLOS DUARTE, ERNESTO PEÑAHERRERA, MÓNICA LÓPEZ, MAURICIO ESPINEL, MARISOL LÓPEZ-PICO • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

Introducción

En la presente revisión presentamos los antecedentes, los objetivos, la metodología, los resultados y las implicaciones clínicas y en salud pública del estudio *The Heart Outcomes Prevention Evaluation 3 (HOPE-3)* enfatizando en la importante participación que tuvieron los Centros de Investigación Clínica de Colombia y Ecuador (1-3). Este estudio realizado principalmente con financiamiento de los *Canadian Institutes of Health Research* demuestra por primera vez que la utilización de dos medicamentos antihipertensivos y una estatina, a mitad de las dosis máximas, por personas con riesgo cardiovascular moderado, determinado por la edad y por la presencia de un factor de riesgo adicional, el cual en 87% de los sujetos incluidos fue obesidad abdominal, reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Estos resultados soportan la necesidad de hacia el futuro implementar programas de salud pública utilizando esta clase de medicamentos en individuos con características semejantes a los estudiados, para lograr una eficiente prevención primaria de eventos cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular (ACV) denominados en conjunto como enfermedades cardiovasculares (ECV). Igualmente soporta la propuesta de desarrollar y tener en el mercado una polipíldora con los tres diferentes medicamentos, que sea de bajo costo y que mejore la disponibilidad, el acceso y la adherencia a los medicamentos, especialmente en pacientes de países con limitaciones económicas como son los de Colombia y Ecuador. También el estudio HOPE-3 marca un hito histórico para la medicina colombo-ecuatoriana al tener dos investigadores colombo-ecuatorianos en cada uno de los tres artículos publicados en el mismo número de la revista médica de mayor impacto, el *New England Journal of Medicine*.

Los antecedentes y justificación del estudio HOPE 3

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbimortalidad en todo el mundo (4), con un crecimiento acelerado de su incidencia en los países de ingresos bajos y medios, como Colombia y Ecuador (5). Se estima que para el año 2030 el 85% de todas las muertes por ECV ocurrirán en estos países (6), situación que ha sido relacionada con el aumento en la expectativa de vida y con los rápidos cambios en los estilos de vida experimentados por estas poblaciones (7, 8). Los estudios INTERHEART (9,10) e INTERSTROKE (11, 12) determinaron globalmente los factores de riesgo modificables, los cuales explican alrededor de 90% de la causalidad de las ECV, siendo la presión arterial sistólica (PAS) y el colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad colesterol (LDL-C) los factores de riesgo que mientras más aumentan más se asocian a la presencia

Dr. Patricio Lopez-Jaramillo: Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL) y Facultad de Salud, Universidad de Santander (UDES), Bucaramanga; Dra. Dora Ines Molina: Facultad de Medicina, Universidad de Caldas e IPS Médicos Internistas de Caldas, Manizales; Dr. Aristides Sotomayor: Centro Cardiovascular Santa Lucía, Cartagena; Dr. José Luis Accini: Facultades de Medicina, Universidad Libre y Universidad Metropolitana, Barranquilla; Dr. Henry García: Fundación RIESCAR, El Espinal; Dra. María Eugenia Casanova: Facultad de Medicina, Universidad Libre y Centro Médico Julián Coronel, Cali; Dr. Gregorio Sánchez: Facultad de Medicina, Universidad del Quindío y Fundación Cardiomet, Armenia; Dr. Roberto Quiroz: Fundación Cardiovascular, San Gil; Dr. Carlos Cure-Cure: BIOMELAB, Barranquilla; Dr. Luis García: IPS Centro de Investigaciones Clínicas Cardiomet, Pereira; Dr. Mario Figueredo: Fundación Cardiovascular, Bucaramanga; Dr. Gustavo Aroca: Facultad de Medicina, Universidad Simón Bolívar y Clínica del Norte, Barranquilla; Dr. Yan Carlos Duarte: UNICORMED, Guayaquil; Dr. Ernesto Peñaherrera: Hospital Luis Vernaza, Guayaquil; Dra. Mónica Lopez: Sub Centro de Salud de Guangopolo, Quito; Dr. Mauricio Espinel: Universidad San Francisco de Quito; Dra. Marisol López-Pico: Investigación Clínica y Soluciones Terapéuticas SAS, Bucaramanga (Colombia).
Correspondencia a. Dr. Patricio Lopez-Jaramillo
E-mail: jplopezj@gmail.com, investigaciones.foscal@gmail.com

de un evento cardiocerebrovascular. Estos dos factores de riesgo explican cerca de las dos terceras partes del riesgo poblacional atribuible para ECV (9-12). Así, se considera que la hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo para ECV dada su alta prevalencia, estimándose que más de un billón de personas en el mundo entero tienen HTA (13-15) y porque la utilización de medicamentos para controlar la HTA en personas con diabetes, con enfermedad vascular o renal, o con una PAS mayor de 160 mmHg reducen el riesgo de ECV (16-18). También el LDL-C es considerado un factor de riesgo fundamental ya que cerca de la mitad de la población que presenta un infarto agudo de miocardio (IAM) y 25% de quienes presentan un accidente cerebrovascular (ACV) tienen niveles elevados de LDL-C (9-12). Además, varios estudios clínicos que han utilizado estatinas para disminuir el LDL-C han mostrado que reducen el riesgo de ECV en personas con antecedentes de enfermedad vascular, con lípidos elevados, con marcadores de inflamación elevados, con hipertensión o diabetes, estudios que se han realizado mayoritariamente en países de altos ingresos, a pesar de reportes que sugieren la existencia de diferencias étnicas en la respuesta al uso de estatinas (19-23).

Sin embargo no ha sido totalmente determinado el efecto de la utilización de medicamentos antihipertensivos y estatinas en adultos de riesgo moderado, definido como un riesgo anual de presentar un evento CV no mayor de 1%, quienes no presentan antecedentes de enfermedad vascular, cuya PAS es menor de 160 mmHg y que provienen de países con diferentes ingresos y etnias.

El estudio HOPE-3 fue diseñado para evaluar la propuesta de que una combinación de una estatina más dos medicamentos antihipertensivos puede tener potencialmente un efecto mayor en reducir eventos CV que cada una de las intervenciones por separado. Ya que la mayoría de eventos CV ocurren en personas de riesgo moderado sin antecedentes de ECV se implementó un amplio estudio con base poblacional con la idea de que las intervenciones pueden ser más efectivas en este tipo de personas que en individuos de alto riesgo. Por tanto, se evaluó el efecto de una dosis media de una estatina potente versus placebo, sin considerar el monitoreo de lípidos, y una combinación a dosis fija de un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II) más un diurético versus placebo y una combinación de los dos tratamientos versus doble placebo en la prevención de ECV.

Objetivos del estudio HOPE-3

El *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-3)* es un estudio clínico realizado en personas de diferentes etnias de seis continentes, que no presentan ECV y que fueron consideradas de riesgo moderado para evaluar los efectos en eventos cardiovasculares de:

1. Bajar la PA con una combinación a dosis fijas diarias de candesartan 16 mg e hidroclorotiazida (HCTZ) 12.5 mg
2. Disminuir el LDL-C con rosuvastatina 10 mg diarios

3. Administrar una combinación de los dos tratamientos anteriores.

Todos los individuos recibieron recomendaciones de adecuados hábitos de vida.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes de riesgo moderado es decir con un riesgo de ECV a un año igual a 1%, dado por una edad en mujeres igual o mayor a 60 años y en hombres a 55 años y que tenían un factor de riesgo adicional de entre los enumerados a continuación: obesidad abdominal evaluada por un aumento en la relación cintura/cadera, tabaquismo, HDL bajo, disglucemia, disfunción renal moderada, historia familiar de ECV. Se excluyeron a los pacientes que tenían indicación o contraindicación para los medicamentos del estudio. No se tuvieron criterios de inclusión estrictos para presión arterial o para los niveles de LDL-C. El estudio se implementó en 228 Centros de Investigación Clínica en 21 países (Argentina, Australia, Brasil, Canadá, China, Colombia, República Checa, Ecuador, Hungría, India, Israel, Corea, Malasia, Holanda, Filipinas, Rusia, Eslovaquia, Sur África, Suecia, Reino Unido y Ucrania) coordinados desde Canadá por el *Population Health Research Institute*. La FOSCAL en Bucaramanga realizó la coordinación de 12 centros en Colombia y cuatro en Ecuador.

De los 12 705 pacientes randomizados, 1463 fueron colombianos y 397 ecuatorianos, es decir entre los dos países se estudiaron 1.860 individuos que constituyó 14.6% de la muestra total. El número de pacientes reclutados en cada sitio se muestra en la Tabla 1.

El diseño del estudio fue factorial 2x2 randomizados de la siguiente manera: 6356 fueron al brazo de candesartan más HCTZ, 6349 al brazo de placebo de medicamentos

Tabla 1. Número de pacientes reclutados en Colombia y Ecuador

Centro	Investigador Principal	Ciudad	Total
502	Roberto Quiroz	San Gil	125
503	José Luis Accini	Barranquilla	167
504	Carlos Cure-Cure	Barranquilla	119
505	Mario Figueredo	Bucaramanga	55
506	Gregorio Sánchez	Armenia	147
507	Dora Inés Molina	Manizales	212
508	Luis García	Pereira	119
510	Aristides Sotomayor	Cartagena	174
511	María Eugenia Casanova	Cali	156
513	Henry García	El Espinal	160
516	Gustavo Aroca	Barranquilla	29
776	Yan Carlos Duarte	Guayaquil	130
777	Mónica López	Quito	90
778	Ernesto Peña Herrera	Guayaquil	135
781	Mauricio Espinel	Quito	42

antihipertensivos, 6.361 al brazo de rosuvastatina, 6.344 al brazo placebo de rosuvastatina, 3.180 al brazo de los dos tratamientos combinados (rosuvastatin y candesartan+HCTZ), y 3.168 al brazo de doble placebo. El seguimiento por visita al centro se realizó cada seis meses y visitas telefónicas a los tres meses de cada visita al centro. Se realizaron muy pocos exámenes de laboratorio.

La media de seguimiento del estudio fue de 5.6 años con el 99.1% de los pacientes seguidos y con una adherencia alta a los tratamientos siendo al final del estudio en todos los brazos de más del 75%.

Los desenlaces que se evaluaron fueron los siguientes:

- **CoPrimario 1**
 - Compuesto de muerte CV, MI, ACV ($p < 0.04$)
- **CoPrimario 2**
 - Compuesto 1 + paro cardiaco resucitado, falla cardiaca, revascularizaciones ($p < 0.02$)
- **Desenlaces secundarios**
 - Compuesto de CoPrimario 2 + angina con isquemia demostrada
 - ACV

Además se realizó un análisis por grupos específicos considerando los tertiles de PAS, LDL-C y de puntaje de riesgo por la escala INTERHEART.

Resultados

En la Tabla 2 se especifican las características de la población incluida, en la que se destaca que el estudio es de prevención cardiovascular en adultos mayores, pues el promedio de PAS y de LDL-C están dentro de cifras consideradas como normales.

En relación al placebo la administración de los dos medicamentos hipotensores al final del estudio produjo una disminución promedio de 6 mmHg de la PAS y de 3 mmHg de la presión arterial diastólica (PAD) en toda la población estudiada, sin que se obtuviera ningún efecto significativo en ninguno de los desenlaces del estudio. Sin embargo, el análisis preespecificado por grupos demostró que aquellos individuos en el tercil más alto de PAS (mayor de 143.4

Tabla 2. Características de los pacientes estudiados.

Edad (años)	66
Mujeres	46%
Presión arterial (mmHg)	138/82
LDL-Colesterol (mg/dL)	128
Aumento en la relación cintura/cadera	87%
CRPu (g/L) mediana	2.0
Etnicidad	
Blancos caucásicos	20%
Latino americanos	28%
Chinos	29%
Otros asiáticos	20%
Afro descendientes	2%

mmHg) y con promedio de PAS de 154 mmHg presentaron una disminución de 27% del riesgo relativo (RR) para el compuesto de muerte CV, IM y ACV (tasa de riesgo 0.73 con un intervalo de confianza (IC) de 95% de 0.56-0.94) y de 24% para el compuesto de muerte CV, IM, ACV, paro cardiaco, revascularización, falla cardiaca (tasa de riesgo 0.76; IC 95% 0.60-0.96).

En relación con la evaluación de seguridad de la administración de estos dos hipotensores no se observó diferencias significativas con relación al grupo placebo, a no ser en la presencia de sensación de desmayo los cuales desaparecieron con la discontinuación de la toma de medicamentos (Tabla 3).

La administración de 10 mg/día de rosuvastatina produjo una disminución media significativa ($p < 0.001$) de 34.6 mg/dl de LDL-C y de 0.23 g/l de Apo B, y de 0.19 en la media logarítmica de PCRu. El efecto de la administración de la estatina en los desenlaces estudiados se muestra en la Tabla 4, en la que se observa que produjo una disminución significativa ($p < 0.002$) en todos los desenlaces con excepción de muerte de origen CV.

En relación con seguridad no hubo diferencias significativas con relación a placebo, a no ser en el número de pacientes con dolor y debilidad muscular y en cirugía para catarata. La discontinuación en la toma del medicamento fue mayor en el grupo placebo (Tabla 5).

La administración conjunta de rosuvastatina, candesartan e HCTZ (COMBO) produjo al final del estudio una disminución de 6.2 mmHg en la PAS y de 33.7 mg/dl de LDL-C y disminuyó significativamente todos los desenlaces del estudio con excepción de muerte de origen CV como se observa en la Tabla 5.

Tabla 3. Datos de seguridad en el brazo de antihipertensivos.

	Cand+HCTZ N=6,356	Placebo P N=6,349	p
Discontinuación permanente	1552 (24.4%)	1598 (25.2%) 0.33	0.33
Sensación de desmayo	217 (3.4%)	130 (2.0%) 0.001	<0.001
Síncope	7 (0.1%)	4 (0.1%) 0.55	0.55
Disfunción renal/ Anormalidades de potasio	32 (0.5%)	20 (0.3%) 0.13	0.13

Tabla 4. Efecto de rosuvastatina en los desenlaces del estudio.

Desenlace	Rosuvastatina N (%)	Placebo N (%)	Tasa de Riesgo (95% IC)	P
Co-primario 1	235 (3.7)	304 (4.8)	0.76 (0.64-0.91)	0.002
Co-primario 2	277 (4.4)	363 (5.7)	0.75 (0.64-0.88)	0.0004
Secundario 1	306(4.8)	393 (6.2)	0.77 (0.66-0.89)	0.0006
Muerte CV	154 (2.4)	171 (2.7)	0.89 (0.72-1.11)	0.31
IM	45 (0.7)	69 (1.1)	0.65 (0.44-0.94)	0.02
ACV	70 (1.1)	99 (1.6)	0.70 (0.52-0.95)	0.02
Hospitalización CV	281 (4.4)	369 (5.8)	0.75 (0.64-0.88)	0.0003

Tabla 5. Efecto de la administración conjunta de candesartan, HCTZ y rosuvastatina en los desenlaces del estudio.

Desenlace	Doble Activo N=3,180 N (%)	Doble Placebo N=3,168 N (%)	Tasa de Riesgo (95% CI)	p
Coprimario 1	113 (3.6)	157 (5.0)	0.71 (0.56, 0.90)	0.0054
Coprimario 2	136 (4.3)	187 (5.9)	0.72 (0.57, 0.89)	0.0030
Secundario 1	147 (4.6)	205 (6.5)	0.71 (0.57, 0.87)	0.0012
Muerte CV	75 (2.4)	91 (2.9)	0.82 (0.60-1.11)	0.19
IM	21 (0.7)	38 (1.2)	0.55 (0.32-0.93)	0.026
ACV	31 (1.0)	55 (1.7)	0.56 (0.36-0.87)	0.009
Hospitalización CV	141(4.4)	191 (6.0)	0.73(0.59-0.91)	0.0046

Es interesante destacar que cuando se analizó el efecto de la administración del COMBO en toda la población estudiada produjo una disminución del RR para el desenlace Co-primario 2, el que incluye todos los eventos CV, de 28%, apenas superior pero no significativo a la RR de 26% obtenido por la administración solo de estatina y significativamente superior a la administración de los dos hipotensores (RR 6%). Sin embargo cuando se realizó el análisis de grupos pre-especificados se observó que en el tercil superior de PAS la administración del COMBO disminuyó el RR en 40% significativamente superior a 20% observado con la administración solo de estatina y 24% observado con la administración de los dos hipotensores. No hubo diferencias significativas en la presencia de efectos secundarios en relación al grupo doble placebo (Tabla 6).

Conclusiones

Este es el primer estudio clínico realizado en pacientes sin antecedentes de ECV y con un riesgo CV moderado que demuestra que la utilización de dos medicamentos antihipertensivos junto con una estatina, administrados diariamente a mitad de las dosis máximas es efectiva para la prevención primaria de las ECV. Cada uno de los brazos del estudio permite concluir que una combinación a dosis fija de candesartan 16 mg/día + HCTZ 12.5 mg/día:

1. Reduce la PS en 6.0/3.0 mmHg, pero no reduce los eventos CV.
 2. Disminuye significativamente los eventos CV en el grupo con el tercil más alto de PAS (> 143.5 mmHg, media 154 mmHg).
 3. Los efectos son neutros en el tercil intermedio (131.6-143.5 mmHg media 138 mmHg) pero hubo una tendencia a ser peligroso en el menor tercil de PAS (131.6-143.5 mmHg, media 122 mmHg).
 4. Incrementa la sensación de desmayos pero no de síncope o disfunción renal.
- La administración de 10 mg/día de rosuvastatina
5. Reduce el LDL-C en 34.6 mg/dL (27%).
 6. Reduce el RR de eventos CV en 25%.
 7. Los efectos beneficiosos son independientes de los ni-

Tabla 6. Datos de seguridad en el brazo combinado COMBO.

	Combinado N=3,180	Doble placebo N=3,168
Discontinuación permanente de ambos	697 (21.9)	757 (23.9)
Rabdomiolisis/miopatía		
Solo rosuvastatina	1 (0)	1 (0)
Dolor muscular/debilidad	196 (6.2)	131 (4.1)
Sensación de desmayo	67 (2.1)	22 (0.7)
Solo bp		
Disfunción renal /anormalidades de potasio	6 (0.2)	3 (0.1)
Nuevos casos de diabetes	123 (4.1)	113 (3.8)
Cirugía de catarata	108 (3.4)	105 (3.3)

veles basales de LDL-C, de PAS, del puntaje de riesgo de la escala INTERHEART, de los niveles basales de PCRU y de la etnicidad.

8. Aumenta la frecuencia de dolor muscular/debilidad que son reversibles con la suspensión de la estatina.
 9. No aumento los casos de rabdomiolisis, miopatía o nuevos casos de diabetes.
- La administración conjunta de los dos tratamientos produjo
10. Reducción en 30% del RR de eventos CV mayores.
 11. Los beneficios fueron particularmente importantes en el grupo de sujetos que estuvieron en el tercil más alto de la PAS, en los cuales la reducción del RR fue de 40%.

Implicaciones clínicas y en salud pública

Desde el punto de vista clínico los resultados del estudio HOPE-3 consistentemente demuestran que el tratamiento combinado a dosis fijas de dos medicamentos antihipertensivos con el objetivo de prevenir ECV debe ser prescrito solamente a los pacientes con PAS mayor de 140 mmHg, recomendación que a la luz de estos conocimientos debe ser escalada a evidencia 1A y recomendada con ese nivel de evidencia en las guías de manejo de la HTA (24,25). Además los resultados revisados nos permiten asegurar que en individuos con riesgo CV moderado y sin antecedentes de ECV la meta de PAS a alcanzarse con el tratamiento medicamentoso debe ser menor a 140 mmHg, pues en este tipo de pacientes la reducción de la PAS a valores menores de 130 mmHg tiende a aumentar los eventos CV.

Los resultados del estudio HOPE 3 también demuestran claramente que en pacientes mayores de 55 años que presentan un factor de riesgo adicional (en 87% de los casos fue obesidad abdominal) y sin antecedentes de ECV, la administración de estatinas reduce las ECV independiente de los niveles basales de colesterol total, LDL-C, PCRU, B, calificación de riesgo y etnia. La combinación de los dos tratamientos debe ser administrada sólo a individuos cuya PAS es mayor de 140 mmHg en los cuales la prescripción de la combinación de dos hipotensores más una estatina a mitad de la dosis máximas reduce en 40% el RR de eventos cardiovasculares.

Desde el punto de vista de salud pública y de frente a la epidemia de ECV que están experimentando los países de ingresos medios y bajos (26), la recomendación es implementar programas de salud pública que garanticen la disponibilidad, el acceso y la adherencia a los medicamentos utilizados en este estudio clínico o a medicamentos similares, en todo individuo mayor de 55 años con una PAS mayor de 140 mmHg y con obesidad abdominal deben recibir obligatoriamente dos medicamentos antihipertensivos y una estatina, y si la PAS es menor de 140 mmHg deben recibir solamente la estatina.

En este contexto es indispensable el desarrollo de estudios que demuestren que la administración de los tres medicamentos en una sola presentación, no sólo que mejoran la adherencia sino también que son eficaces reduciendo las ECV. En Colombia actualmente estamos conduciendo el estudio TIPS 3 con este objetivo, el cual incluye pacientes mayores de 55 años, sin antecedentes de ECV, de riesgo CV bajo y moderado, que no tienen indicaciones o contraindicaciones para los componentes de la policápsula administrada una vez al día y que contiene una mezcla de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II, ramipril 5 mg, HCTZ 12.5 mg, simvastatina 20 mg y atenolol 50 mg. Esta cápsula se ha mostrado útil para normalizar los factores de riesgo CV y mejorar la adherencia al tratamiento (26).

Referencias

1. **Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P.** HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2009-2020.
2. **Yusuf S, Bosch J, Dagenais G.** HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2021-2031.
3. **Yusuf S, Lonn E, Pais P.** HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2032-2043.
4. **Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al.** Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1333-1341.
5. **Lozano R, Naghavi M, Foreman KT, et al.** Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases Study 2010. *Lancet*. 2012; **380**: 2095-2128.
6. **Mathers CD, Loncar D.** Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; **3**: e 442.
7. **Yusuf S, McKee M.** Documenting the global burden of cardiovascular disease: a major achievement but still a work in progress. *Circulation* 2014; **129**: 1459-1462.
8. **Lopez-Jaramillo P, Lahera V, Lopez-Lopez J.** Epidemic of cardiometabolic diseases: A Latin American point of view. *Therap Advan Cardiovas Dis* 2011; **5**: 119-131.
9. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; **364**: 937-952.
10. **Lanas F, Avezum A, Bautista LE, et al.** INTERHEART Latin American study investigators. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin America study. *Circulation* 2007; **115**: 1067-1074.
11. **O'Donnell MJ, Xavier D, Lisheng I, et al.** Risk factors for ischemic and hemorrhagic stroke in 22 countries: results of the first phase of INTERSTROKE in 6,000 individuals. *Lancet* 2010; **376**: 112-123.
12. **O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al.** INTERSTROKE investigators. Global regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case control study. *Lancet* 2016 Jul 15.pii: S0140-6736 (16) 30506-2.doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 30506-2. [Epub ahead of print].
13. **Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al.** A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**: 2224-2260.
14. **Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al.** National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011; **377**: 568-577.
15. **Prospective Studies Collaboration.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; **360**: 1903-1913.
16. **Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.** Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; **362**: 1527-1535.
17. **Turnbull F, Neal B, Algert C, et al.** Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1410-1419.
18. **Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, et al.** The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; **29**: 4-16.
19. **Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.** Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014; **384**: 591-598.
20. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.** Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; **376**: 1670-1681.
21. **Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.** Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2195-2207.
22. **McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al.** Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008; **372**: 224-233.
23. **HPS2-THRIVE Collaborative Group.** HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; **34**: 1279-1291.
24. **Lopez-Jaramillo P, Sanchez R, Diaz M, et al.** On behalf of the Latin America Expert Group. Latin America consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2013; **31**: 223-238.
25. **López-Jaramillo P, Coca A, Sánchez R, Zanchetti A.** Hypertension Guidelines: Is it time to reappraise blood pressure thresholds and targets? Position statement of the Latin American Society of Hypertension. *Hypertens* 2016; **68**: 257-262.
26. **Study TIPS.** Effects of a poly pill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomized trial. *Lancet* 2009; **373**: 1341-1351