

Estatinas al alta en la coronariopatía aguda en los últimos 10 años. Registro Epi-Cardio

Statins at Discharge in Acute Coronary Syndromes over the past 10 Years. The Epi-Cardio Registry

CAROLINA M. TRAVETTO^{1, 1}, JUAN J. BACIGALUPE¹, MARÍA J. MARTÍNEZ¹, MAXIMILIANO DE ABREU^{MTSAC, 1, 2}, JAVIER MARIAN^{MTSAC, 1, 2},
ÁLVARO SOSA LIPRANDI^{MTSAC, 2, 3, 4}, ADRIÁN CHARASK^{MTSAC, 2, 5}, JUAN GAGLIARDI^{MTSAC, 2, 6}, HERNÁN C. DOVAL^{MTSAC, 2}, CARLOS D. TAJER^{MTSAC, 1, 2}

RESUMEN

Introducción: Las estatinas se han incorporado a la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular hace más de dos décadas, con un impacto notable en la reducción de la morbimortalidad. De acuerdo con la evidencia disponible, actualmente se recomienda su indicación en dosis altas en todos los pacientes que presentaron un síndrome coronario agudo.

Objetivo: Evaluar el empleo de estatinas al alta en pacientes con síndrome coronario agudo incluidos en el registro Epi-Cardio y su variación en los últimos 10 años.

Material y métodos: Se incorporaron los pacientes con síndrome coronario agudo ingresados entre 2005 y 2014, excluidos los fallecidos o sin datos del tratamiento al alta. Se analizó la frecuencia de indicación de estatinas, fármacos y dosis utilizadas a lo largo de los 10 años, así como la indicación de terapia de alta intensidad (rosuvastatina 20-40 mg, atorvastatina 40-80 mg). Se comparó el uso de acuerdo con el ámbito de atención de la salud.

Resultados: Se analizaron 22.905 registros. Los fármacos más empleados fueron atorvastatina 68%, simvastatina 22,7% y rosuvastatina 9,1%. Las tendencias temporales fueron significativas hacia el incremento de la indicación de estatinas (de 83% en 2005-2007 a 92,5% en 2014), aumento de las dosis, reducción de la indicación de simvastatina en favor de los otros agentes e incremento de la terapia de alta intensidad de 7,7% en 2005-2007 a 52,6% en 2014. El empleo de terapia de alta intensidad fue menor en el ámbito público.

Conclusiones: La frecuencia de indicación de estatinas se acerca a niveles óptimos y el empleo de dosis elevadas se incrementó durante el período de estudio alcanzando a más de la mitad de los pacientes. Las diferencias en el sector público sugieren un menor acceso al tratamiento. Son necesarios estudios adicionales que identifiquen las barreras para implementar los regímenes de elevada intensidad.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo - Estatinas HMG-CoA - Calidad de la atención de salud

ABSTRACT

Background: Statins have been incorporated for secondary prevention of cardiovascular disease for over two decades, with a remarkable impact in reducing morbidity and mortality. Currently, the evidence available recommends the use of high-intensity statin therapy in all the patients presenting an acute coronary syndrome.

Objective: The aim of this study was to evaluate the use of statins at discharge in acute coronary syndrome patients included in the Epi-Cardio registry and its variation over the past 10 years.

Methods: Patients hospitalized between 2005 and 2014 with diagnosis of acute coronary syndrome were included; those deceased or without data of the treatment at discharge were excluded. The frequency of indication of statins, agents, doses used over the 10-year period and the indication of high-intensity therapy (rosuvastatin 20-40 mg, atorvastatin 40-80 mg) were analyzed. The use according to the field of care was compared.

Results: 22,905 records were analyzed. The most common agents used were atorvastatin 68%, simvastatin 22.7% and rosuvastatin 9.1%. The temporal trend revealed higher frequency of statin prescription (from 83% in 2005-2007 to 92.5% in 2014), higher doses, lower indication of simvastatin and higher of other agents, and greater use of high-intensity statin therapy from 7.7% in 2005-2007 to 52.6% in 2014. The use of high-intensity therapy was lower in the public health care system.

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:459-467. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i5.9129>

Recibido: 26/06/2016 - Aceptado: 21/07/2016

Dirección para separatas: Dr. Carlos D. Tajer - Av. Rivadavia 2358 - P.B. "4" - Buenos Aires, Argentina | Tel./Fax: (54-11) 4952-4112 - e-mail: ctajer@gmail.com

Investigadores del Registro Epi-Cardio. Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica (GEDIC)

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce "Dr. Néstor C. Kirchner" SAMIC

² Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica (GEDIC)

³ Sanatorio Güemes

⁴ Instituto Cardiovascular Lezica

⁵ Clínica Bazterrica-Santa Isabel

⁶ Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich"

FUENTES DE APOYO: Lepetit Pharma provee apoyo económico para la continuidad del proyecto Epi-Cardio.

Conclusiones: The frequency of statin indication reaches optimal levels and the use of high-intensity therapy increased during the period evaluated, including over half of the patients. The differences in the public health care system suggest a lower access to treatment. Additional studies are necessary to identify the barriers for implementing high-intensity statin therapy.

Key words: Acute Coronary Syndrome - Statins HMG-CoA - Quality of Health Care

Abreviaturas

LDL	Lipoproteínas de baja densidad	SCA	Síndrome coronario agudo
RIC	Rango intercuartil	UCIC	Unidades de cuidados intensivos cardiovasculares

INTRODUCCIÓN

Las estatinas se han incorporado a la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular hace más de dos décadas, con un impacto notable en la reducción de la morbimortalidad. Restringidas en un primer momento a los pacientes con niveles elevados de colesterol, (1) su indicación se extendió al universo de los pacientes con coronariopatía a través de evidencias aportadas por múltiples estudios controlados. (2-5) De acuerdo con la evidencia disponible, actualmente se recomienda su indicación en dosis altas en todos los pacientes que presentaron un síndrome coronario agudo (SCA). (6)

El proceso a través del cual las conclusiones de los ensayos controlados se transforman en la rutina de tratamiento es muy complejo; puede no lograrse o demorar años. (7) La estandarización de procesos contribuye a mejorar la calidad de la atención, la efectividad de las decisiones clínicas y la disminución de los costos. (8) Se ha demostrado una relación entre el uso de terapéuticas basadas en evidencias, expresada como adherencia a las guías, y una mejora de la sobrevida y la morbilidad en pacientes coronarios. (9-11) Además, la indicación de tratamientos de prevención secundaria en general, y de estatinas en particular, se relaciona inversamente con el nivel socioeconómico. (12-14)

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la extensión de la indicación de estatinas al alta en pacientes con SCA, la selección de los agentes y dosis, así como su evolución en los últimos 10 años, empleando para esto los datos provenientes del registro Epi-Cardio. Además, se compararon los patrones de prescripción entre instituciones públicas y privadas para evaluar el potencial impacto del nivel socioeconómico de los pacientes sobre el uso de estos fármacos. Esta información se orienta a determinar el nivel de adecuación de la práctica clínica a la mejor evidencia científica y desarrollar hipótesis en relación con los posibles obstáculos a su mejora.

MATERIAL Y MÉTODOS

Epi-Cardio es un registro multicéntrico de las epicrisis de unidades de cuidados intensivos cardiovasculares (UCIC) de la Argentina, orientado a la evaluación epidemiológica clínica. (15) Entre los años 2005 y 2014 participaron del registro 54 UCIC del país, con un total de 106.705 pacientes. A los fines de este análisis se incluyeron los pacientes con diagnóstico de SCA (con y sin ST elevado), y dado que el objetivo del estudio fue la evaluación de tratamientos al alta, se excluyeron los registros de pacientes fallecidos y los que carecían de indicaciones terapéuticas al alta.

Se analizó la indicación de estatinas en general y para cada fármaco, y las dosis utilizadas a lo largo de los 10 años, así como la influencia del uso de ezetimibe sobre las dosis de estatinas.

El análisis de dosis de estatinas se restringió a los tres fármacos más utilizados. Se reagruparon las dosis clasificando la intensidad de tratamiento de acuerdo con las guías del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC-AHA) del año 2013. (6) Estas guías proponen considerar como terapia de:

- Baja intensidad: simvastatina 5-10 mg.
- Moderada intensidad: atorvastatina 5-20 mg; rosuvastatina 5-10 mg o simvastatina 20-40 mg.
- Alta intensidad: atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg.

La tendencia temporal se analizó por año, salvo la agrupación de los primeros tres años, 2005 al 2007, iniciales para el registro, con un número menor de ingresos.

En base a hipótesis previas, se realizó un análisis por subgrupos sobre la influencia del ámbito de atención público o privado sobre las variables evaluadas.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan en frecuencia y porcentaje y las variables continuas se presentan como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartil (RIC) de acuerdo con su distribución. La comparación de las variables continuas se realizó con la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según su distribución. La asociación entre las variables discretas se evaluó con la prueba de chi cuadrado con corrección de Yates o Fisher y con chi de tendencias según correspondiera. Todos los análisis fueron a dos colas y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa EpiInfo® en sus versiones 3.5.3 o 7.0.9.34 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta).

Consideraciones éticas

Epi-Cardio es un registro de la práctica clínica y la migración de datos es anónima. Los Comités de Ética institucionales no han requerido consentimiento informado para el uso de esta información a los fines de análisis epidemiológicos clínicos.

RESULTADOS

De los 27.475 pacientes con diagnóstico de SCA entre 2005 y 2014 se excluyeron 581 fallecidos y 3.989 por ausencia de información sobre el tratamiento al alta, por lo que en el análisis quedaron incluidos 22.905 pacientes.

La mediana de edad fue de 61 años (RIC 53-71) y el 72,1% eran de sexo masculino. En la Tabla 1 se detallan las características basales de la población, empleo de angiografía diagnóstica, revascularización y tratamiento indicado al alta.

Durante el período de estudio se indicaron estatinas a 19.335 pacientes (84,4%). En la Figura 1 se presenta el porcentaje de indicación de estatinas por año. La frecuencia de indicación aumentó con el paso de los años desde 83% en los años 2005-2007 a 92,5% en el 2014 (p del chi cuadrado de tendencia lineal: < 0,01).

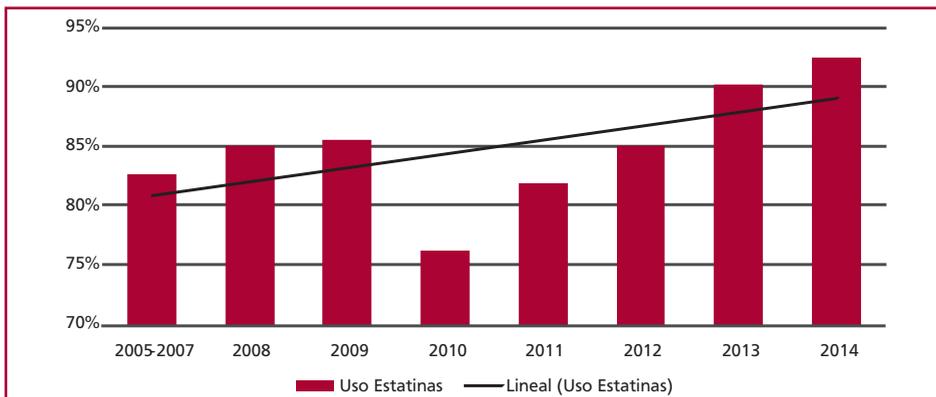
La frecuencia de indicación de estatinas al alta fue significativamente inferior en el ámbito privado (83,9% vs. 85,3%; OR 0,89, IC95% 0,83-0,96; p < 0,01), aunque esta diferencia fue de escasa magnitud. El incremento en la indicación a través del tiempo se observó en ambos ámbitos (p del chi cuadrado de tendencia lineal: < 0,01).

Tabla 1. Características basales de la población, empleo de angiografía diagnóstica, revascularización y tratamiento indicado al alta

	n (%)	IC 95%
Factores de riesgo cardiovascular		
Sexo masculino	16.474 (72,1)	71,5-72,7
Hipertensión arterial	13.745 (60)	59,4-60,6
Diabetes	4.546 (19,8)	19,3-20,4
Dislipidemia	9.992 (43,6)	43-44,3
Tabaquismo activo	6.842 (29,9)	29,3-30,5
Extabaquismo	5.757 (25,1)	24,6-25,7
Antecedentes coronarios		
Angina crónica estable	1.578 (6,9)	6,6-7,2
Infarto de miocardio	3.529 (15,4)	14,9-15,9
Angioplastia previa	2.838 (12,4)	12-12,8
Cirugía de revascularización miocárdica previa	1.276 (5,6)	5,3-5,9
Tipo de SCA		
SCACEST	5.995 (26,2)	25,6-26,7
SCASEST	16.910 (73,8)	73,3-74,4
Estudio angiográfico y revascularización durante la internación		
Cinecoronariografía	14.246 (62,5)	61,8-63,1
Angioplastia coronaria	8.726 (38,1)	37,5-38,8
Cirugía de revascularización miocárdica	585 (2,6)	2,4-2,8
Tratamiento farmacológico indicado al alta		
Aspirina	20.910 (91,3)	90,9-91,7
Antiagregantes distintos de aspirina	14.674 (64,1)	63,4-64,7
Clopidogrel	13.816 (60,3)	59,7-61
Prasugrel	610 (2,7)	2,5-2,9
Ticagrelor	247 (1,1)	1-1,2
Estatinas	19.335 (84,4)	83,9-84,9
Betabloqueantes	18.795 (82,1)	81,6-82,6
IECA o ARA II	15.611 (68,2)	67,5-68,8

SCA: Síndrome coronario agudo. SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Fig. 1. Frecuencia de utilización de estatinas al alta en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo según el año de egreso (chi de tendencia lineal: p < 0,01).



Los fármacos más empleados fueron atorvastatina 68% (n = 13.143), simvastatina 22,7% (n = 4.393) y rosuvastatina 9,1% (n = 1768), en tanto que la frecuencia de utilización de otras estatinas o la combinación de dos estatinas fue menor del 1% (Figura 2).

En la Figura 3 se muestra la frecuencia de empleo de cada uno de los fármacos entre 2005 y 2014 en todos los pacientes. Se observó un aumento de la prescripción de atorvastatina y rosuvastatina en los últimos años y una disminución de la utilización de simvastatina. Al analizar el tipo de fármaco indicado de acuerdo con el ámbito de atención, se halló que la rosuvastatina fue prácticamente restringida al ámbito privado (Figura 2). La simvastatina fue el fármaco más frecuentemente indicado en el ámbito público hasta el año 2009, cuando fue reemplazada en forma gradual por la atorvastatina, aunque se continúa indicando en casi un tercio de los pacientes de este sector (Figura 3).

El análisis de las dosis empleadas se resume en la Figura 4. Reclasificadas las dosis de acuerdo con terapia de intensidad alta, moderada y baja, el porcentaje de pacientes que las recibió fue de 27,2%, 71,1% y 1,7%, respectivamente. La tendencia temporal revela un incremento progresivo en las dosis de cada uno de los fármacos y de la utilización de terapia de alta intensidad. A pesar de esto, e incluso considerando el período con mayor porcentaje de prescripción de estatinas, solo la mitad de los pacientes recibió estatinas en dosis elevadas.

El análisis por ámbito de atención mostró marcadas diferencias en cuanto al tipo de fármacos empleados e intensidad del tratamiento, predominando en el ámbito privado el empleo de fármacos de mayor potencia y costo, con mayor indicación de terapia de alta intensidad (33,3% vs. 16,7%; p < 0,01).

En 217 pacientes (0,94%) se indicó la combinación ezetimibe-estatinas. El uso de ezetimibe se asoció

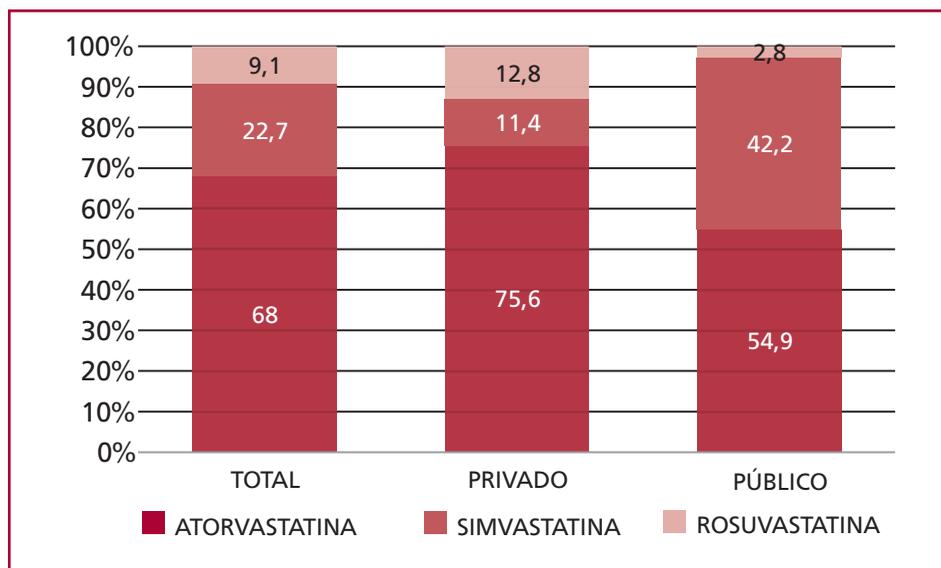


Fig. 2. Distribución del tipo de fármacos empleados, en forma global y de acuerdo con el ámbito de atención.

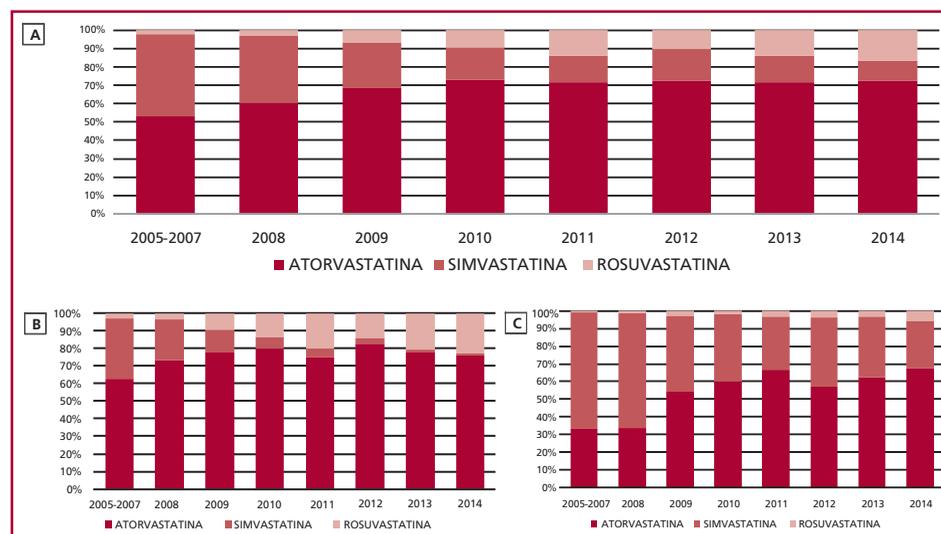
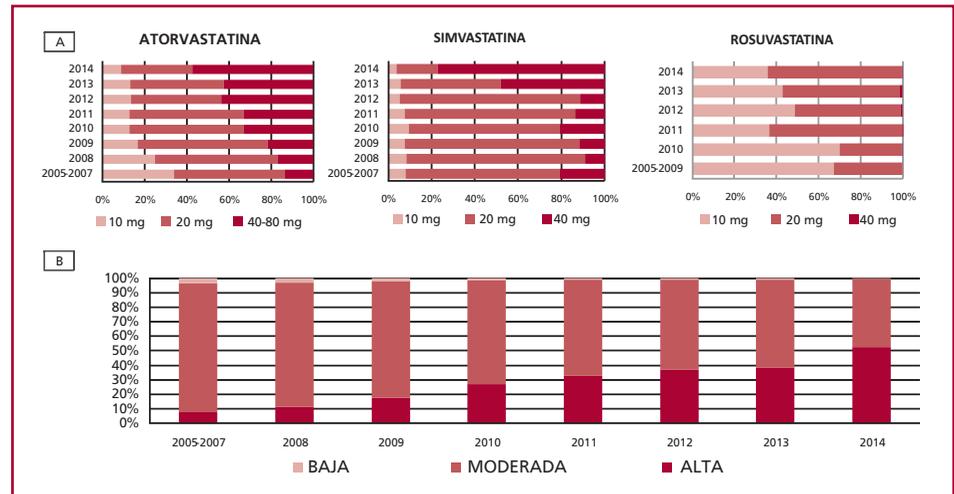


Fig. 3. Distribución de tipo de fármacos empleados según año de egreso. A. En forma global. B. En el ámbito privado. C. En el ámbito público.

Fig. 4. A. Distribución de dosis indicadas de atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina según año de egreso. **B.** Frecuencia de empleo de regímenes de baja, moderada y alta intensidad según año de egreso.



con reducción de la dosis promedio de atorvastatina (25,3 mg sin ezetimibe *vs.* 21,1 mg con ezetimibe; $p < 0,01$). La misma tendencia se observó cuando se asoció con simvastatina.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que la indicación de estatinas es cada vez más universal en la red de UCIC que participan del registro Epi-Cardio, con un incremento progresivo de las dosis de los diferentes agentes, así como reducción del uso de simvastatina, pero con variaciones según el ámbito de atención y el uso de ezetimibe. Estas tendencias son consistentes con la evidencia científica, aunque su utilización aún no es óptima.

La evidencia a favor del empleo de estatinas en dosis elevadas e inicio precoz del tratamiento en pacientes con SCA es sólida. (16-21) El estudio 4S, (2) publicado en 1994, fue el primero de muchos ensayos que demostraron beneficios significativos con el uso de estos fármacos en pacientes con enfermedad coronaria. La publicación del Cholesterol Treatment Trialists (CTT), (5) un metaanálisis que incluyó 14 ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria, demostró una reducción del 19% en la mortalidad coronaria por cada reducción de un mmol/L (38,6 mg/dl) de colesterol LDL, con una reducción significativa del 12% de la mortalidad por cualquier causa. Se efectuaron varios estudios para comparar el empleo de estatinas en dosis bajas y dosis elevadas (16-18) y dos metaanálisis, (19, 20) que confirmaron los beneficios del tratamiento intensivo sobre los eventos cardiovasculares y la mortalidad. Tres de estos cuatro estudios utilizaron como régimen de alta intensidad atorvastatina 80 mg y uno, simvastatina 80 mg. Con esta evidencia, las actuales guías de tratamiento hipolipemiante recomiendan la utilización de un régimen de elevada intensidad en todos los pacientes que presentaron un SCA sin contraindicaciones para recibirlas. (6)

Los resultados presentados en este análisis muestran una indicación progresiva de estatinas con el transcurso de los años, alcanzando niveles similares a los reportados en los estudios EUROASPIRE III (88,8%) (22) y el registro francés FAST-MI (87,9%). (23) El porcentaje de indicación de terapia de alta intensidad también aumentó con el tiempo, aunque en el año con mayor frecuencia de indicación alcanzó el 52,6% de los pacientes. Un análisis del registro inglés MINAP (24) evaluó el empleo de dosis elevadas de estatinas al alta y durante el seguimiento a 4 años en 6.138 pacientes con SCA durante el período 2005-2009. El 90,7% de los pacientes recibieron estatinas al momento del egreso hospitalario, pero solo el 30,1% recibió dosis elevadas. Estos resultados son similares a los del programa Get With The Guidelines (GWTG), (25) que evaluó la indicación de estatinas en dosis altas en una cohorte de 65.396 pacientes procedentes de 344 centros egresados con diagnóstico de SCA entre 2005 y 2009. Aunque el 86,4% de los pacientes recibieron estatinas al alta, solo un tercio de ellos fueron externados con dosis elevadas. De manera consistente con los datos de nuestro estudio, a fines del año 2009 los autores detectaron un descenso en la indicación de estatinas que fue atribuido a publicaciones negativas sobre estos fármacos en los medios durante ese año.

Aunque los resultados de este estudio no permiten por su diseño identificar los motivos de la implementación incompleta de la indicación de estatinas en dosis altas tras un SCA, en otros estudios se han identificado barreras que es importante consignar.

Lo primero para considerar son los costos. En pacientes con enfermedades crónicas, y polimedicaos, el costo del tratamiento constituye una de las principales limitaciones para la adherencia, (26) y en el caso de las estatinas el elevado costo y la baja accesibilidad a los fármacos podrían limitar su utilización. (27) En nuestro país, el programa REMEDIAR (28) del Ministerio de Salud de la Nación provee acceso a medicamentos gratuitos para los pacientes sin cobertura de salud, y de

las estatinas incorpora en su vademécum únicamente la simvastatina 20-40 mg. Por otro lado, el Programa Médico Obligatorio de Emergencia del Ministerio de Salud de la Nación, (29) con el que se otorga 70% de descuento sobre el costo para tratamientos prolongados en pacientes con obra social o prepaga, incorpora en su vademécum simvastatina y atorvastatina en dosis de 10-20 mg, por lo que el uso de dosis superiores o de rosuvastatina también podrían estar limitados. En el presente análisis utilizamos el ámbito de atención como *proxy* del nivel socioeconómico y, si bien la frecuencia de indicación de estatinas fue ligeramente mayor en el ámbito público, en el privado se utilizaron con mayor frecuencia esquemas de elevada intensidad.

A pesar de que la incidencia de eventos adversos graves de las estatinas es infrecuente y rara vez requieren la suspensión de la terapia, (30, 31) el temor a su incremento con el uso de regímenes de alta intensidad por parte de médicos y pacientes también se describió como una barrera para su implementación. (32, 33)

La difusión de reportes negativos o debates sobre la utilidad del tratamiento en los medios de comunicación impacta notablemente en su uso y se ha comunicado reducción en la frecuencia de inicio de la terapia, mayor frecuencia de discontinuación y menor adherencia al tratamiento en las semanas posteriores a tales publicaciones. (34-36) Dado que la suspensión precoz del tratamiento, como también el cambio de esquemas de alta intensidad a moderada intensidad durante el seguimiento, tienen un impacto significativo sobre la morbimortalidad, (36-38) sería oportuno mejorar la difusión de información respecto de la seguridad del tratamiento para lograr mayor adherencia a las recomendaciones por parte de los profesionales y mayor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

Finalmente, la asociación con ezetimibe podría estar vinculada con menor uso de regímenes de elevada intensidad, aunque en nuestro análisis tal asociación se registró en menos del 1% de la población, por lo que su influencia global fue marginal. La única evidencia con beneficios clínicos modestos para la asociación de ezetimibe a las estatinas fue aportada recientemente por el estudio IMPROVE IT, que adicionó 10 mg de ezetimibe a 40 mg de simvastatina. (39) Sus resultados fueron cuestionados por diversos motivos, y en diciembre de 2015 la Food and Drug Administration de Estados Unidos rechazó incluir el ezetimibe como un fármaco beneficioso en su asociación con estatinas en prevención secundaria. (40) La utilización de ezetimibe en los SCA debería reservarse para pacientes con intolerancia a dosis elevadas de estatinas, afortunadamente un grupo muy reducido.

Limitaciones

El estudio tiene múltiples limitaciones que se deben considerar al interpretar sus resultados. Los centros que forman parte del registro Epi-Cardio son unidades coronarias o unidades de terapia intensiva polivalentes que participan voluntariamente en él, y en su mayoría

cuentan con residencias médicas, por lo que podrían no ser representativos de la totalidad de las UCIC del país. El 15% de los registros no tenían indicaciones de alta disponibles y debieron ser eliminados de los análisis, lo que podría introducir un sesgo de selección, y en este caso el escenario descrito podría sobrestimar la indicación de estatinas. No contamos con datos sobre contraindicaciones para la utilización de estatinas, aunque es improbable que la subutilización de regímenes intensivos se deba a esta causa, como lo demuestran datos de otros estudios. (19, 20) Finalmente, por el diseño del estudio no tuvimos acceso a información directa acerca de las barreras de implementación de las guías para el tratamiento hipolipemiante.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran un uso cada vez más extendido de las estatinas luego de los SCA, alcanzando en los últimos años a más del 90% de los pacientes. Aunque en el último año del registro la mitad de los pacientes egresó con regímenes de alta intensidad-dosis elevadas que se asocian claramente con beneficios clínicos, esta tasa de indicación aún es insuficiente. Las diferencias en el sector público sugieren un menor acceso al tratamiento. Son necesarios estudios adicionales que identifiquen las barreras para implementar los regímenes de elevada intensidad en nuestro medio.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Lepetit Pharma por proveer apoyo económico para la continuidad del proyecto Epi-Cardio.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-23. <http://doi.org/dpsrkg>
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9. <http://doi.org/c72pbc>
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9. <http://doi.org/c55t6j>
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57. <http://doi.org/dc39qz>
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78. <http://doi.org/d3zs8f>

6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. <http://doi.org/wwk>
7. Institute of Medicine (US) Committee on Clinical Practice Guidelines; Field MJ, Lohr KN, editors. *Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1992. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234503/>. DOI:10.17226/1863 (Fecha de último acceso 26/04/2016).
8. Martínez Sagasta C. Estandarización de los procesos asistenciales. Calidad en la gestión clínica. 1.ª ed. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2007. Disponible en: www.msal.gov.ar/pngcam/pdf/EPA.pdf. ISBN: 978-950-710-106-9. (Fecha de último acceso 26/04/2016).
9. Chew DP, Anderson FA, Avezum A, Eagle KA, FitzGerald G, Gore JM, et al. GRACE Investigators. Six-month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes. *Heart* 2010;96:1201e1206. <http://doi.org/d89mrx>
10. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, de Peretti C, Weill A, Ricordeau P, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: Adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:363-75. <http://doi.org/d7s5sr>
11. Granger CB, Steg PG, Peterson E, López-Sendón J, Van de Werf F, Kline-Rogers E, et al. GRACE investigators. Medication performance measures and mortality following acute coronary syndromes. *Am J Med* 2005;118:858-65. <http://doi.org/ck98z2>
12. 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(9798):1231-43. <http://doi.org/c7fjww>
13. Niu S, Zhao D, Zhu J, Liu J, Liu Q, Liu J, et al. The association between socioeconomic status of high-risk patients with coronary heart disease and the treatment rates of evidence-based medicine for coronary heart disease secondary prevention in China: Results from the Bridging the Gap on CHD Secondary Prevention in China (BRIG) Project. *Am Heart J* 2009;157:709-15.e1. <http://doi.org/dkhwcw>
14. Wallach-Kildemoes H, Andersen M, Diderichsen F, Lange T. Adherence to preventive statin therapy according to socioeconomic position. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1553-63. <http://doi.org/f248s4>
15. Gagliardi J, de Abreu M, Mariani J, Silverstein A, De Sagastizábal D, Salzberg S y col. Motivos de ingreso, procedimientos, evolución y terapéuticas al alta de 54.000 pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos cardiovasculares en la Argentina. Seis años del Registro Epi-Cardio. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:446-54. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.b80.i6.509>
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504. <http://doi.org/dhk8qd>
17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35. <http://doi.org/ctsjsv>
18. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45. <http://doi.org/d7bh3s>
19. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45. <http://doi.org/d48kmx>
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 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. <http://doi.org/bcfr9x>
21. Briel M, Vale N, Schwartz GG, de Lemos JA, Colivicchi F, den Hartog FR, et al. Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: Meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients. *Int J Cardiol* 2012;158:93-100. <http://doi.org/c39pjp>
22. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40. <http://doi.org/cxsrfp>
23. Ferrières J, Bataille V, Leclercq F, Geslin P, Ruidavets JB, Grollier G, et al. Patterns of statin prescription in acute myocardial infarction: the French registry of Acute ST-elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Atherosclerosis* 2009;204:491-6. <http://doi.org/b4rd4x>
24. Boggon R, Eaton S, Timmis A, Hemingway H, Gabriel Z, Minhas I, et al. Current prescribing of statins and persistence to statins following ACS in the UK: a MINAP/GRPD study. *Br J Cardiol* 2012;19:24. <http://doi.org/bp9g>
25. Javed U, Deedwania PC, Bhatt DL, Cannon CP, Dai D, Hernandez AF, et al. Use of intensive lipid-lowering therapy in patients hospitalized with acute coronary syndrome: an analysis of 65,396 hospitalizations from 344 hospitals participating in Get With The Guidelines (GWTG). *Am Heart J* 2010;160:1130-6,1136.e1-3. <http://doi.org/bvfnrg>
26. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Traducido al castellano e impreso por la Organización Panamericana de la Salud (Unidad de Enfermedades No transmisibles). Washington D.C. 2004. ISBN 92 75 325499. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18722&Itemid (Fecha de último acceso 26/04/2016).
27. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol* 2013;7:472-83. <http://doi.org/f2wxj6>
28. Programa Remediar. Secretaría de Promoción, Programas Sanitarios y Salud comunitaria. Ministerio de Salud de la Nación. Vademécum. Disponible en: www.remediar.msal.gov.ar/index.php/backup-now/equipos-de-salud1/medicamentos/vademecum (Fecha de último acceso: 26/04/2016).
29. Superintendencia de Servicios de Salud. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Médico Obligatorio. Disponible en: www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=PMO&opc=res_201 (Fecha de último acceso: 26/04/2016).
30. Newman C, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients. *Am J Cardiol* 2003;92:670-6. <http://doi.org/bg8w8s>
31. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816. <http://doi.org/bp9h>
32. Rzouq FS, Volk ML, Hatoum HH, Talluri SK, Mummadi RR, Sood GK. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010;340:89-93. <http://doi.org/fp72v8>
33. Tokgözoğlu L, Özdemir R, Altındağ R, Ceyhan C, Yeter E, Öztürk C, et al. Patient characteristics and statin discontinuation-related factors during treatment of hypercholesterolemia: an observational non-interventional study in patients with statin discontinuation (STAY study). *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:53-64. <http://doi.org/bp9j>
34. Schaffer AL, Buckley NA, Dobbins TA, Banks E, Pearson SA. The crux of the matter: Did the ABC's Catalyst program change statin use in Australia? *Med J Aust* 2015;202:591-5. <http://doi.org/bp9k>
35. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, Van Staa T, Goldacre B, Smeeth L, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ* 2016;353:i3283. <http://doi.org/bp9m>

36. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016;37:908-16. <http://doi.org/bp9n>

37. Colantonio LD, Monda KL, Huang L, Rosenson R, Kent ST, Taylor B, et al. Patterns of statin use and outcomes following myocardial infarction among Medicare beneficiaries. Presentado en Congreso Europeo de Cardiología Londres, 2015. Disponible en <http://congress365.escardio.org/Search-Results?vnextkeyword=C365PRESENTATION118903#.V3ySXNThCt-> (Fecha de último acceso 06/07/2016).

38. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011;152:56-60. <http://doi.org/d9r363>

39. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. <http://doi.org/6mh>
40. Brauser D. FDA Advisors: Reject Secondary-Prevention Ezetimibe Indication. *Heartwire* from Medscape December 14, 2015. Disponible en <http://www.medscape.com/viewarticle/855958> (Fecha de último acceso 26/04/2016).

Apéndice: Centros participantes

Institución	Ciudad	Provincia	Investigador
CEMIC	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Javier Guetta
Centro Gallego	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Sergio Varini
Clínica 25 de Mayo	Mar del Plata	Buenos Aires	Dr. Jorge Tévez
Clínica Bazterrica	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Carlos Barrero
Clínica Colón	Mar del Plata	Buenos Aires	Dr. Miguel García
Clínica Constituyentes	Morón	Buenos Aires	Dr. Daniel Null
Clínica de Nefrología y Cirugía Cardiovascular	Santa Fe	Santa Fe	Dr. Guillermo Heredia
Clínica del Sol	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Juan Gagliardi
Clínica Independencia	Vicente López	Buenos Aires	Dr. Horacio Pomés Iparraguirre
Clínica Santa Isabel	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Adrián Charask
Fundación Médica de Río Negro	Río Negro	Río Negro	Dr. Iván Martin
Hospital de Clínicas Gral. José de San Martín	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dra. Sandra Swieszkowski
Hospital Delicia Concepción Masvernat	Concordia	Entre Ríos	Dr. Carlos Pedroza
Hospital Dr. Cosme Argerich	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Alfredo Piombo
Hospital Dr. Eduardo Castro Rendon	Neuquén	Neuquén	Dra. Mariana Gutiérrez
Hospital Dr. Felipe Glasman	Bahía Blanca	Buenos Aires	Dr. Fernando Sierra
Hospital Dr. Horacio Cestino	Ensenada	Buenos Aires	Dr. Adrián Lamarque
Hospital Dr. Teodoro Álvarez	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dra. Karina Palacios
Hospital Donación F. Santojanni	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. José Suárez
Hospital El Cruce-Néstor Kirchner	Florencio Varela	Buenos Aires	Dr. Carlos Tajer
Hospital Escuela Gral. San Martín	Corrientes	Corrientes	Dr. Julio Ibáñez
Hospital Español	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dra. Liliana Nicolosi
Hospital Español	La Plata	Buenos Aires	Dr. Daniel De Sagastizábal
Hospital Evita Pueblo	Berazategui	Buenos Aires	Dr. Néstor Gorini
HIGA Dr. Luis Güemes	Haedo	Buenos Aires	Dra. Silvia Ferreira
HIGA Eva Perón	San Martín	Buenos Aires	Dr. Alejandro Saied
HIGA San Martín de La Plata	La Plata	Buenos Aires	Dr. Néstor Ruiz
Hospital José Penna	Bahía Blanca	Buenos Aires	Dr. Gustavo Carrasco
Hospital Juan A. Fernández	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Simón Salzberg
Hospital Lucio Molas	Santa Rosa	La Pampa	Dr. Mario Kohan
Hospital Regional de Río Grande	Río Grande	Tierra del Fuego	Dr. Raúl Maltez
Hospital Vélez Sarsfield	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Lucas Corradi
INCOR	La Rioja	La Rioja	Dr. Pablo Santander
Instituto Alexander Fleming	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Marcelo Zylberman

(continúa)

Centros participantes (*continuación*)

Institución	Ciudad	Provincia	Investigador
Instituto Cardiovascular San Luis	San Luis	San Luis	Dr. Juan Albisu
Instituto Médico Central	Ituzaingó	Buenos Aires	Dr. Mariano Ferrer
ITEC	S. M. de Tucumán	Tucumán	Dr. Esteban Ávila
Policlínico Rafaela	Rafaela	Santa Fe	Dr. Eduardo Marzioni
Sanatorio Anchorena	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Miguel González
Sanatorio Belgrano	Mar del Plata	Buenos Aires	Dr. Héctor Moreno
Sanatorio Boratti	Posadas	Misiones	Dra. Mariela Fontana
Sanatorio de la Mujer	Rosario	Santa Fe	Dr. Pablo Milanesio
Sanatorio de la Providencia	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Esteban Carfagna
Sanatorio de la Trinidad Mitre	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Carlos Pellegrini
Sanatorio Dupuytren	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dra. Paula Pérez Terns
Sanatorio El Carmen	Salta	Salta	Dr. Edmundo Falú
Sanatorio Franchín	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Rafael DiZeo
Sanatorio Garat	Concordia	Entre Ríos	Dr. Ezequiel Forte
Sanatorio Güemes	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Álvaro Sosa Liprandi
Sanatorio Municipal Dr. Julio Méndez	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dra. Ada Abad Monetti
Sanatorio Las Lomas	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Raúl Etchepare
Sanatorio Otamendi	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Carlos Rodríguez Pagani
Sanatorio San Carlos	Bariloche	Río Negro	Dr. Mariano Trevisán
Unidad Asistencial Dr. César Milstein	C. A. de Buenos Aires	C.A.B.A.	Dr. Rafael DiZeo