

Conductas frente a la utilización de estatinas en una muestra de médicos de la Argentina. Estudio COFEMA

Approach on the Use of Statins in a Sample of Doctors from Argentina. The COFEMA Study

ANDRÉS ROSENDE^{MTSAC, 1, 2}, CRISTIAN CANIGGIA^{MTSAC, 1, 3}, JORGE CASUSCELLI^{1, 4}, MICAELA MIRADA^{1, 4}, DANIEL COMTESSE⁵, ADRIÁN CHARASK^{MTSAC, 1, 6}, HERALDO D'IMPERIO², LUIS CÁMERA⁵, PASCUAL VALDEZ², CARLOS TAJER^{MTSAC, 1, 2}

RESUMEN

Introducción: La información disponible sobre el uso de estatinas es muy abundante y compleja; en los últimos años se publicaron guías locales e internacionales con diversas recomendaciones. Dado que la evidencia con estatinas fue generando variaciones en sus indicaciones, resulta de interés conocer el grado de aceptación de las guías y las conductas de nuestra comunidad médica respecto de su utilización.

Objetivo: Identificar las conductas de los médicos en la Argentina frente a la utilización de estatinas.

Material y métodos: Se elaboró una encuesta de 16 puntos que indagó el grado de acuerdo con distintas indicaciones de estatinas y su posología habitual. Se realizó un análisis descriptivo y se efectuaron comparaciones por especialidad y grupo etario.

Resultados: La mediana de edad de los 598 encuestados fue de 48 años. La mayoría de los médicos estuvieron de acuerdo con indicar dosis altas de estatinas en prevención secundaria y en pacientes diabéticos. Cuando el C-LDL > 190 mg/dl era el único criterio de riesgo, el 50% no aprobó la indicación. En prevención primaria, uno de cada tres médicos estuvo de acuerdo con interrumpir el tratamiento una vez normalizado el nivel de colesterol. En dos condiciones controversiales como la coronariopatía crónica en pacientes en diálisis y la insuficiencia cardíaca avanzada de causa coronaria, la indicación de estatinas resultó elevada. La mayoría de los encuestados monitorizan efectos adversos con hepatogramas y mediciones de CPK en pacientes asintomáticos.

Conclusiones: La encuesta refleja el pensamiento de los médicos participantes sobre las indicaciones de estatinas en diferentes escenarios, observándose una aceptación parcial de las recomendaciones de las guías. Las indicaciones precisas, las dosis de estatinas y la adición de otras terapias como el ezetimibe siguen generando planteos diversos y deben ser motivo de reelaboración y debate con el objeto de optimizarlas.

Palabras clave: Inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas - Enfermedad cardiovascular - Conductas - Lípidos - Ezetimibe

ABSTRACT

Background: Available information on the use of statins is very abundant and complex, and in recent years, different recommendations have been published in local and international guidelines. Since the evidence with statins has generated variations in their indication, it is interesting to know the degree of guideline acceptance and the approach of our medical community regarding their use.

Objective: The aim of this study was to identify physician approach on the use of statins in Argentina.

Methods: A 16-item survey was carried out to investigate the degree of agreement with different statin indications and usual dosage. A descriptive analysis was performed and comparisons by specialty and age group were carried out.

Results: The median age of the 598 respondents was 48 years. Most physicians agreed to indicate high doses of statins in secondary prevention and in diabetic patients. When LDL-C > 190 mg/dL was the only risk criterion, 50% of respondents did not approve the indication. In primary prevention, one in three physicians agreed to discontinue treatment after normalizing cholesterol levels. In two controversial conditions, such as chronic coronary artery disease in patients on dialysis and advanced coronary heart failure, the indication of statins was high. Most respondents monitor adverse effects with hepatograms and CPK measurements in asymptomatic patients.

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:558-564. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i6.8516>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2016;84:533-534. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i6.10019>

Recibido: 25/06/2016 - Aceptado: 03/10/2016

Dirección para separatas: Andrés Rosende - Av. Calchaquí 5401 - (1888) Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires - Tel. (011) 4210-9000. - e-mail: rosendeandres@gmail.com

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

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

¹ Sociedad Argentina de Cardiología

² Hospital El Cruce "Dr. Néstor Kirchner"

³ Investigaciones Médicas

⁴ Fundación Favaloro

⁵ Sociedad Argentina de Medicina

⁶ Clínica Bazterrica

FUENTE DE APOYO: Para el desarrollo de la investigación, la Sociedad Argentina de Cardiología recibió apoyo financiero irrestricto por parte de Laboratorios Bagó.

Conclusions: The survey reflects the opinion of participating physicians on the indication of statins in different scenarios, revealing a partial acceptance of guideline recommendations. Accurate indications, statin doses and the addition of other therapies such as ezetimibe continue to generate different proposals and must be re-elaborated and debated in order to optimize them.

Key words: Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors - Cardiovascular Disease - Behavior - Lipids - Ezetimibe

Abreviaturas

AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology	IC	Insuficiencia cardíaca
ATP III	Adult Treatment Panel III	IRC	Insuficiencia renal crónica
CPK	Creatinfosfoquinasa	LDL	Lipoproteínas de baja densidad
ESC	European Society of Cardiology	SAC	Sociedad Argentina de Cardiología
GIM	Grosor íntima-media	SCA	Síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son centrales en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Reducen la mortalidad total, la mortalidad de causa cardiovascular, eventos cardíacos y cerebrales, con sustento en estudios controlados de grandes dimensiones y varios metaanálisis. (1-5) Esta extensa información permitió precisar los beneficios en el tratamiento de la enfermedad coronaria y sus limitaciones en otros contextos clínicos, como la insuficiencia cardíaca (IC) o la insuficiencia renal crónica (IRC) grave. (6-9) En la última década, los estudios comparativos directos demostraron ventajas para las dosis altas respecto de las bajas (10-13) con un excelente margen de seguridad. (5, 13) Además, recientemente se conoció un ensayo clínico de grandes dimensiones sobre el efecto de la simvastatina en asociación con ezetimibe, (14) con la sorpresa de que la Food and Drug Administration rechazó su indicación en prevención secundaria por considerar poco relevante el beneficio observado. (15)

Múltiples aspectos de la indicación, selección del fármaco y dosis son controversiales. El consenso ATP III (Adult Treatment Panel III) basaba sus indicaciones de tratamiento en lograr objetivos de colesterol LDL, (16) mientras que el de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) establece indicaciones en forma similar, enfocadas en objetivos de LDL y clasificadas según los escenarios de la prevención primaria y secundaria. (17) A finales de 2013 se presentó la guía de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) enfocada en la dosis deseable de estatinas acorde al contexto clínico del paciente, independientemente de metas determinadas de LDL y con una clara orientación hacia la administración de dosis altas (atorvastatina 40-80 mg y rosuvastatina 20-40 mg). (18) Esta propuesta generó grandes debates porque modifica la selección de drogas y dosis, restándole relevancia al control de los niveles de colesterol. (19-21) Aún no se han actualizado las guías locales y desconocemos en qué medida estas recomendaciones cambiaron las conductas de los médicos sobre el tema. Con fecha posterior a la recolección de nuestros datos se publicaron en 2016 el Consenso de Decisión de Expertos del ACC sobre el Rol de las Terapias No Estatinas

para la Reducción del Colesterol-LDL en el Manejo de Riesgo de la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica (Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk) y la nueva guía de la European Society of Cardiology (ESC), que discrepan parcialmente con la de la AHA/ACC de 2013 y retoman los criterios guiados por niveles de LDL. (22, 23)

Dado que la evidencia con estatinas fue generando variaciones en sus recomendaciones de uso en las últimas dos décadas, nuestro trabajo se enfocó en evaluar cuáles son las conductas frente a la utilización de estatinas en médicos de la Argentina.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio COFEMA (*CO*nductas *F*rente a la utilización de *E*statinas en una muestra de *M*édicos de la *A*rgentina) fue un proyecto desarrollado por el Consejo de Cardiología Clínica y el Área de Investigación de la SAC, en colaboración con la Sociedad Argentina de Medicina, que implementó un cuestionario para registro voluntario y anónimo dirigido a médicos cardiólogos, clínicos y generalistas. Esta encuesta se compuso de 12 enunciados sobre los cuales se debía establecer el grado de acuerdo mediante la utilización de una escala tipo Likert de cinco opciones (véase Material suplementario).

Los 12 enunciados proponían escenarios clínicos sobre las principales indicaciones de estatinas, preguntas dirigidas a su perfil de seguridad y otras vinculadas a su utilización. Se registraron variables poblacionales (sexo, edad y especialidad) y se incluyeron cuatro preguntas de opción múltiple para recabar información acerca de las dosis más frecuentemente utilizadas y la proporción de individuos que reciben combinaciones con ezetimibe (ambos escenarios en prevención secundaria).

Análisis estadístico

Se analizaron de manera descriptiva los datos correspondientes a cada ítem mediante porcentajes y se establecieron comparaciones por especialidad y grupo etario (dicotomizando la variable con un corte en 40 años, al considerar la primera década luego de finalizada la residencia médica). Para estas comparaciones se analizaron las diferencias utilizando la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, con dependencia de la frecuencia relativa de valores esperados. Para el análisis de la utilización de dosis altas en prevención secundaria se construyó un modelo multivariado mediante regresión logística, ajustando por especialidad y grupo etario.

Se estableció la significación estadística con un valor de p igual o menor de 0,05 a dos colas.

El cuestionario estuvo disponible en formato electrónico, a través del sitio web de la Sociedad Argentina de Cardiología, desde junio hasta octubre de 2015.

Consideraciones éticas

El estudio COFEMA se llevó a cabo mediante una encuesta anónima y voluntaria dirigida a médicos, por lo que el manejo de los datos no permitió de ningún modo conocer la identidad de los participantes.

RESULTADOS

Se obtuvieron 598 respuestas. La mediana de edad de los encuestados fue de 48 años (rango intercuartil 38-59), con predominio del sexo masculino (72% del total) y de la especialidad cardiología (Figura 1); los cardiólogos resultaron en promedio 3 años más jóvenes que los no cardiólogos (46 vs. 49 años; p = 0,02). El porcentaje de respuesta del cuestionario fue superior al 97% para todos los enunciados.

Siguiendo el formato del registro, se presentan a continuación los resultados agrupados según el área de interés.

Conductas en prevención primaria

Primera pregunta: Ante un paciente diabético sin evento vascular previo y con LDL no elevado, la mayoría optó por indicar estatinas, aunque un 21% se manifestó en desacuerdo, con diferencias significativas según especialidad (Figura 2).

Segunda pregunta: Se exponía el caso de una mujer joven con LDL > 190 mg/dl y sin otros factores de riesgo. El grado de acuerdo en la indicación fue del 52%, sin diferencias significativas por especialidad o grupo etario.

Tercera pregunta: Se consultó sobre la estrategia de interrumpir el tratamiento luego de haber alcanzado un descenso adecuado del LDL y el 34% de los médicos apoyó esta conducta, con predominio en los médicos jóvenes (41% vs. 31%; p = 0,022) (Figura 3).

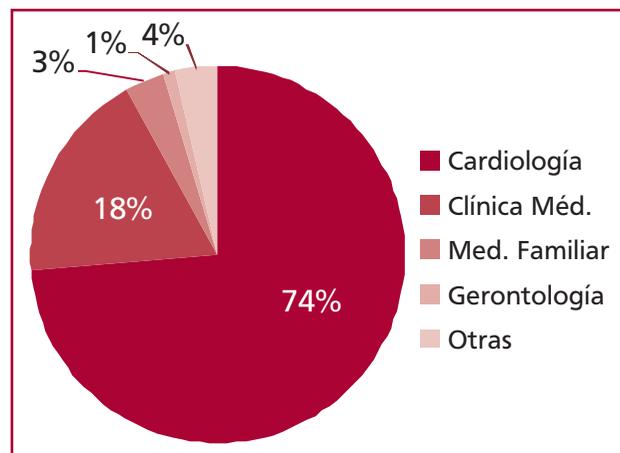


Fig. 1. Distribución de la muestra según especialidad.

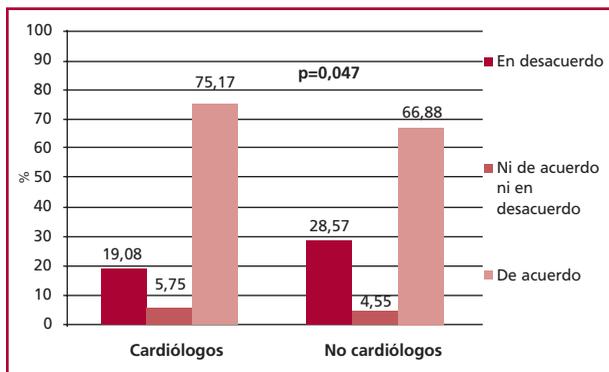


Fig. 2. Utilización de estatinas en pacientes diabéticos tipo 2 con valores normales de colesterol LDL.

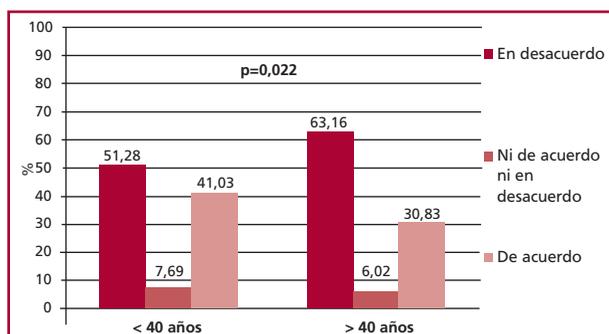


Fig. 3. Suspensión del tratamiento con estatinas en pacientes de prevención primaria una vez normalizado el colesterol plasmático.

Cuarta pregunta: Se orientaba a evaluar la indicación de estatinas en un varón joven de riesgo bajo, con LDL de 160 mg/dl y el hallazgo de un aumento en el grosor íntima-media (GIM) obtenido mediante eco-Doppler carotídeo. El 69% respondió que indicaría estatinas, sin diferencias entre los subgrupos.

Quinta pregunta: Ante el caso de un paciente dislipidémico con esteatosis hepática, el 90% de los médicos acordó utilizar estatinas, sin diferencias entre los subgrupos analizados.

Conductas en prevención secundaria

Sexta pregunta: El 86% expresó acuerdo en indicar dosis altas de estatinas en prevención secundaria, siendo esta conducta más frecuente entre los cardiólogos (88,7% vs. 76,8%; p = 0,001).

Séptima pregunta: Se interrogó si indicarían estatinas a un paciente con antecedente de un síndrome coronario agudo (SCA) que en forma espontánea tiene un nivel de LDL de 90 mg/dl. El 89% respondió en forma positiva, acentuado entre los cardiólogos (91% vs. 83%; p = 0,017).

Octava pregunta: Ante un paciente tratado con atorvastatina/ezetimibe 20/10 mg y niveles ideales de LDL luego de un SCA, se consultó si cambiarían el tratamiento por atorvastatina 80 mg. El 34% se mostró de acuerdo, mientras que el 52% se manifestó en contra

(Figura 4). Se hallaron diferencias significativas a favor del cambio entre los < 40 años (40% vs. 31%; p = 0,033).

Novena pregunta: Se consultó sobre la indicación de estatinas a un paciente coronario estable, añoso y con IRC en diálisis y el 90% respondió en forma positiva, con diferencia significativa a favor de los cardiólogos (91% vs. 86%; p < 0,05).

Décima pregunta: Ante el escenario de un paciente con IC con disfunción ventricular grave de origen coronario, el 81% indicaría estatinas, sin diferencias significativas entre los subgrupos analizados.

Conductas referentes a la monitorización de efectos adversos

Las preguntas 11 y 12 indagaron sobre la monitorización de efectos adversos con hepatograma y dosaje de creatinofosfoquinasa (CPK) en pacientes asintomáticos tratados con estatinas. El acuerdo con solicitar hepatograma periódicamente se ubicó en el 73%, sin diferencias significativas entre los subgrupos; el 58% avaló la determinación periódica de CPK plasmática,

con mayor tendencia en los médicos > 40 años (62,7% vs. 47,9%; p = 0,003).

Posología habitual

Al indagar acerca de la posología habitual en prevención secundaria de las tres estatinas más prescritas, se observó elevado uso de simvastatina, sobre todo por médicos > 40 años (casi el 67% de ellos la utiliza). Globalmente, la utilización de dosis altas de estatinas en prevención secundaria fue del 65%; los médicos cardiólogos y los < 40 años declararon utilizarlas con mayor frecuencia y en forma estadísticamente significativa (Figura 5).

El uso general de ezetimibe en prevención secundaria fue bajo: 74% de los encuestados no lo utiliza o lo hace en menos del 20% de los pacientes tratados con estatinas. Los médicos jóvenes declararon menor uso de esta droga (p < 0,01) y no se encontraron diferencias significativas por especialidad.

DISCUSIÓN

Nuestra encuesta aporta información interesante, que discutiremos a continuación, sobre las conductas frente a la utilización de estatinas en una muestra de médicos de la Argentina.

En adultos diabéticos, las guías recomiendan estatinas en forma universal independientemente de los valores de LDL (17, 18, 23, 24) y basadas en evidencia. (25) Si bien observamos un acuerdo elevado en este punto, un 21% de los encuestados no las indica. Quizá la omisión de las estatinas en las guías nacionales de diabetes elaboradas años atrás pudo condicionar esta conducta en particular. (26) Las guías locales e internacionales recomiendan indicar estatinas a todo paciente con LDL > 190 mg/dl, (17, 18, 23) aunque este criterio está basado en consenso de expertos y series poblacionales, (27, 28) sin que se halle sustento en ensayos clínicos, por lo que la disparidad de opinión registrada resultó previsible. También observamos que uno de

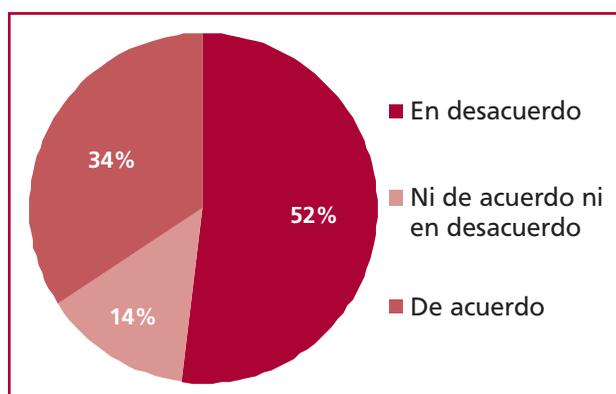
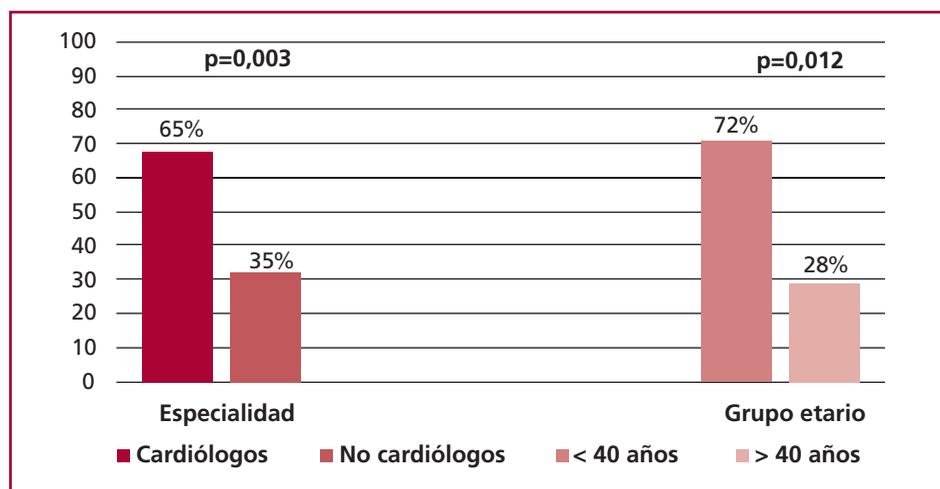


Fig. 4. Reemplazo de la asociación de estatinas en dosis moderadas con ezetimibe por estatina en dosis altas en un paciente con síndrome coronario agudo reciente y niveles bajos de colesterol LDL.

Fig. 5. Utilización de dosis altas de estatinas en prevención secundaria.



cada tres médicos manifestó acuerdo con suspender las estatinas al alcanzar el valor objetivo de LDL, no obstante el hecho de que las guías no recomiendan esta conducta, por lo que no queda claro su fundamento.

El consenso SAC establece como indicación IIb la utilización del eco-Doppler carotídeo en población de riesgo bajo. (17) El escenario planteado de un paciente de estas características y con un aumento del GIM como único hallazgo patológico en un estudio de rutina motivó la indicación de estatinas en la mayoría de los encuestados. En concordancia con el consenso SAC, las publicaciones recientes desaconsejan la utilización del eco-Doppler carotídeo para la medición del GIM debido al escaso incremento que genera en el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) construida con los modelos de predicción de riesgo clásicos (29) y, en ausencia de placas ateromatosas, este hallazgo no eleva en forma sustancial la capacidad discriminativa ni cambia la categoría de riesgo de los pacientes clasificados con los modelos tradicionales. (17, 30)

El acuerdo general con las indicaciones de estatinas en prevención secundaria y su uso en la enfermedad coronaria fue elevado. Incluso en el escenario de la hemodiálisis en un paciente con enfermedad coronaria estable, el 90% acordó indicarlas. Sin embargo, se han efectuado dos estudios controlados con resultados no favorables para esta conducta (6, 7) y la hipótesis de beneficio tampoco pudo demostrarse mediante el análisis por subgrupos en donde los pacientes coronarios no tuvieron un comportamiento diferente del resto. En el consenso SAC se cita esta evidencia, pero se relativiza el resultado considerando otros trabajos que incluyeron pacientes menos graves y afirmando que “el tratamiento con estatinas está recomendado en todos los sujetos con IRC”. (17) Es decir, no se discrimina entre aquellos que se dializan y los que no lo hacen, hecho que podría sustentar la conducta reportada por los encuestados.

Ante la presencia de coronariopatía crónica en pacientes con IC y disfunción sistólica grave, el 81% de los encuestados optó por indicar estatinas. Se encuentran publicados dos ensayos clínicos con rosuvastatina 10 mg que tuvieron resultados negativos. En el estudio GISSI-HF, el 40% de los participantes tenía enfermedad coronaria y el análisis por subgrupos no halló beneficio, acorde con el resultado general; (9) el CORONA incluyó solamente a pacientes con miocardiopatía de causa coronaria y tampoco pudo demostrar beneficio en términos de reducción de eventos duros. (8) Estos resultados discrepan con las series observacionales y, como se desprende de nuestra encuesta, no fueron tomados como criterios de verdad por la comunidad médica. Uno de los cuestionamientos es que ambos estudios fueron realizados con dosis moderadas de la misma estatina y quizá los resultados podrían haber diferido con otras dosis o agentes terapéuticos.

Observamos un fuerte apoyo a la conducta de indicar dosis altas de estatinas en prevención secundaria. Sin embargo, al interrogar específicamente sobre la posología habitual, solo el 65% de los médicos declaró

utilizarlas, con una diferencia significativa a favor de los cardiólogos y los < 40 años. Resulta interesante analizar el elevado uso de simvastatina en prevención secundaria reportado en nuestra encuesta (62%). La última guía del ACC/AHA presentada a fines de 2013 (18) la excluye del escenario de la prevención secundaria prefiriendo dosis elevadas de rosuvastatina o atorvastatina. Cabe aclarar que la simvastatina, en dosis de 40 mg, fue la primera estatina en demostrar reducción de la mortalidad en pacientes posinfarto de miocardio. (3) Los estudios con 80 mg mostraron escaso beneficio incremental y mayores efectos adversos, por lo que esta dosis no se recomienda actualmente (31, 32) y la tendencia ha sido hacia su reemplazo debido a las limitaciones en descender el LDL más allá del 45% *versus* el 55% logrado con rosuvastatina 40 mg o el 49% logrado con atorvastatina 80 mg. (33) En un análisis reciente del Registro Epi-Cardio sobre la indicación al alta luego de un SCA en 22.905 pacientes, Travetto y colaboradores observaron una reducción progresiva en la indicación de simvastatina desde el 44,5% en 2005-2006 al 10,8% en 2014, a expensas de un incremento en el uso de atorvastatina y rosuvastatina. (34)

La utilización de ezetimibe reportada en nuestra encuesta fue baja, al igual que en el trabajo de Travetto y colaboradores, donde se empleó en menos del 1%. (34) Sin embargo, la respuesta al caso clínico planteado reflejó otros aspectos complejos del acto médico, ya que el escenario de un paciente que alcanza niveles aceptables de colesterol LDL con atorvastatina/ezetimibe 20/10 mg a los 6 meses de un SCA motivó el cambio de tratamiento hacia atorvastatina 80 mg solo en un tercio de los encuestados. La conducta en este escenario clínico no está contemplada por las últimas guías, por lo que la respuesta debería contextualizarse dentro de la práctica médica, donde optimizar la adherencia a la medicación es complejo y cambiar fármacos habiendo alcanzado objetivos terapéuticos deseados exige replantear la conducta al paciente.

Con respecto a la monitorización de efectos adversos, el consenso SAC no establece su periodicidad salvo en niños y adolescentes, advirtiendo que sobrestimar el riesgo del tratamiento con estatinas es una de las limitaciones para su uso. (17) En el mismo sentido, las guías internacionales desaconsejan la monitorización de rutina con hepatograma y CPK en ausencia de sintomatología que lo justifique. (18, 23) A pesar de las recomendaciones y de la baja frecuencia de efectos adversos graves con el uso de estatinas, (35) la monitorización de rutina entre los encuestados resultó una práctica habitual, quizá reflejando la penetración que el tema ha tenido en la sociedad y en los medios. Existe evidencia reciente de que el temor a los efectos adversos de las estatinas disminuye la adherencia de médicos y pacientes, incrementando los casos de infarto de miocardio y la mortalidad de causa cardiovascular. (36)

Pese a la extensa información recabada por la encuesta, nuestro estudio tiene las siguientes limitaciones:

- El muestreo no fue aleatorio, lo cual limita la validez externa de los resultados al provocar un sesgo de selección, con sobrerrepresentación de médicos cardiólogos y del sexo masculino.
- Parte del cuestionario fue elaborado con casos clínicos que, a juicio de los autores, reflejan escenarios controversiales de la práctica habitual. No se orientó a relevar el conocimiento sobre el tema, sino a investigar las actitudes que adoptan los médicos en casos hipotéticos. Aunque no percibimos sesgos de inducción en las respuestas, tampoco podemos excluirlos.
- No se interrogó acerca de las barreras para el uso de dosis altas que explicaran la brecha observada entre el acuerdo general sobre su eficacia y la posología reportada. Una podría ser su elevado costo en comparación con otros tratamientos, como los antihipertensivos. El 36% de la población argentina cuenta solo con la cobertura del sistema público de salud (37) que distribuye los medicamentos bajo el programa RemediAR. Este solo incluye en su vademécum a la simvastatina 20 mg, (38) factor que podría motivar su elevada prescripción en prevención secundaria y, por consiguiente, la escasa utilización de dosis altas; en el estudio de Travetto y colaboradores, el uso de simvastatina fue significativamente mayor en hospitales públicos. (34)
- No se interrogó el porcentaje de médicos que persiguen metas en los valores de LDL, acorde a lo recomendado por el ATP III y la SAC. (16, 17)
- Por último, omitimos interrogar sobre la frecuencia con que los médicos determinan los niveles de proteína C reactiva como herramienta para guiar el tratamiento, acorde a lo propuesto en el estudio JUPITER. (39) Sin embargo, esta conducta no es recomendada por las guías debido a evidencia reciente que desestima su papel como factor de riesgo cardiovascular y su utilidad para estratificar a los pacientes. (40, 41)
- Los datos de nuestro estudio fueron recolectados previamente a la publicación del Consenso de Decisión de Expertos del ACC sobre el Rol de las Terapias No Estatinas para la Reducción del Colesterol-LDL en el Manejo de Riesgo de la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica y la nueva guía de la ESC. (22, 23) Por tal motivo, es probable que estas nuevas recomendaciones podrían generar un cambio actual en las respuestas a las preguntas 8 y 16.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que existen numerosos ámbitos controversiales en la aplicación práctica de la información aportada por los ensayos controlados y las recomendaciones de las guías. Nuestra encuesta aporta datos relevantes sobre escenarios clínicos específicos y conductas que asume una muestra de médicos de la Argentina frente a la utilización de estatinas. Es res-

ponsabilidad de las sociedades científicas y del Estado debatir esta información, a fin de elaborar estrategias que permitan optimizar su uso para mejorar la salud de nuestra población.

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. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90. <http://doi.org/f2n8wp>
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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.
6. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis (AURORA trial). *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
7. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
8. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure (CORONA). *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
9. GISSI-HF Investigators; Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.
10. 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.
11. 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.
12. 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 (PROVE-IT). *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. 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>
14. Cannon C, Blazing M, Giugliano R, McCagg A, White J, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes (IMPROVE-IT). *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. <http://doi.org/6mh>

15. FDA Says No to Ezetimibe Secondary-Prevention Indication. Feb 16, 2016 en: <http://medscape.com/viewarticle/858944>. Medscape. Consultado el 11/04/2016.
16. National Cholesterol Education Program (US) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) Final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
17. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2012;80(Supl 2):1-82.
18. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934. <http://doi.org/f2skw5>
19. Doval H. Revisión Crítica y Aplicación Práctica de la Nueva Guía 2013 de Tratamiento del Colesterol. La Mirada de un Experto - SAC Joven. En: <http://www.sac.org.ar/la-mirada-de-un-experto/revisio-critica-y-aplicacion-practica-de-la-nueva-guia-2013-de-tratamiento-del-colesterol>. Consultado el 25/07/2016.
20. Keaney JF, Curfman GD y Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 2014;370:275-8. <http://doi.org/f2skw5>
21. Psaty BM, Weiss NS. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol. A fresh interpretation of old evidence. *JAMA* 2014;311:461-2. <http://doi.org/bvcz>
22. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-Cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92-125. <http://doi.org/bvc2>
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81. <http://doi.org/bvc3>
24. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S1-S2. <http://doi.org/bvc4>
25. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012;29:453-63. <http://doi.org/dbs3kh>
26. Sociedad Argentina de Diabetes. Guías de Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. En: <http://www.diabetes.org.ar/espacio-para-el-profesional/opiniones-y-recomendaciones>. Consultado el 14/04/2016.
27. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90a. <http://doi.org/f23skm>
28. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818. <http://doi.org/bz64cn>
29. Doval H. Predicción del riesgo cardiovascular: ¿realidad o ficción?, ¿tratar al paciente de riesgo o a la población en riesgo? *Rev Argent Cardiol* 2015;83:490-7. <http://doi.org/bvc6>
30. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796-803. <http://doi.org/f235f7>
31. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>; June 8 2011.
32. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376:1658-69. <http://doi.org/dnppvm>
33. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:744-7. <http://doi.org/f3prj4>
34. Travetto C, Bacigalupe J, Martínez M, de Abreu M, Mariani J, Sosa Liprandi A y cols. Estatinas al alta en la coronariopatía aguda en los últimos 10 años. Registro Epi-Cardio. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:459-67. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i5.9129>
35. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
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. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Vivienda 2010. En: <http://www.indec.gov.ar/>. Consultado el 15/04/2016.
38. Vademécum Programa RemediAR en: <http://remediarm.sal.gov.ar/index.php/backup-now/equipos-de-salud1/medicamentos/vademecum>. Consultado el 11/04/2016.
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein (JUPITER trial). *N Engl J Med* 2008;359:2195-207. <http://doi.org/dd48t8>
40. Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Shah T, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2011;342:d548. <http://doi.org/cghg9t>
41. Hingorani A, Sofat R, Morris R, Whincup P, Lowe G, Mindell J, et al. Is it important to measure or reduce C-reactive protein in people at risk of cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2012;33:2258-64. <http://doi.org/bvc5>