



Uso de estatinas en prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica que consultan en el Departamento de Emergencia del Hospital De Clínicas, 2015.

**Universidad de la República
Facultad de Medicina
Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Departamento de Farmacología y Terapéutica**

Responsables:

Br. Victoria Hernández

Br. Macarena Lorente

Br. Carol Otero

Br. Maryoli Veloso

Coordinadores:

Dr. Leandro Barboza*

Dra. Camila Ramos**¹

¹* Ayudante del Departamento de Farmacología y Terapéutica. ** Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Residente de Cardiología del Centro Cardiovascular Universitario.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	4
MARCO TEÓRICO	5
OBJETIVOS	10
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	20
PERSPECTIVAS	21
AGRADECIMIENTOS	22
ANEXO 1	23
ANEXO 2	25
ANEXO 3	26
ANEXO 4	27
REFERENCIAS	28

RESUMEN

Introducción. La cardiopatía isquémica (CI) es una enfermedad con alta morbimortalidad. Las estatinas demostraron disminuir el riesgo cardiovascular en prevención secundaria.

Objetivo. Evaluar el perfil de uso de estatinas en prevención secundaria en pacientes con antecedente de CI que consultaron en el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas (HC).

Metodología. Estudio observacional, descriptivo, transversal. Se incluyeron: mayores de 15 años, que consultaron en emergencia, con antecedente de CI y otorgaron consentimiento. Las variables fueron: presencia de CI, uso de estatinas, tipo de estatina, dosis diaria, concentración del comprimido, lugar de adquisición, información al paciente, adherencia. Se calculó un N de 196.

Resultados. De los 617 pacientes encuestados 102 tenían CI. La media de edad fue 63 años. 56% consumían estatinas. 50,98% tuvieron IAM, de los cuales 65,38% consumían estatinas. Todos consumían atorvastatina. La dosis diaria más frecuentemente utilizada fue 20 mg. 22,81% estaban bajo tratamiento de alta intensidad con estatinas. 92,98% conseguían las estatinas en farmacias del subsector público de la salud. 73,68% refirieron estar informados sobre el objetivo terapéutico. 82,46% manifestaron tener buena adherencia.

Discusión. La prevalencia de CI fue baja en relación a la estimada para el cálculo del N. El uso de estatinas en pacientes con CI fue bajo y las dosis utilizadas estuvieron por debajo de las recomendadas en las guías de práctica clínica. Se destaca como positivo que todos los pacientes consumieron atorvastatina y la gran mayoría consiguió la medicación en farmacias del subsector público de la salud.

Conclusiones y perspectivas. Es necesario analizar en estudios posteriores los motivos del bajo consumo de estatinas en prevención secundaria en nuestro medio, así como complementar la caracterización de su uso con estudios de indicación-prescripción. Sería deseable dar difusión a este tipo de investigaciones como insumo para la educación médica continua.

Palabras clave: Estatinas, Cardiopatía Isquémica, Prevención Secundaria

ABREVIATURAS

ACC American College of Cardiology

AHA American Heart Association

CACG Cineangiocoronariografía

CDC Centers for Disease Control and Prevention

CI Cardiopatía isquémica

CRM Cirugía de revascularización miocárdica

DFT Departamento de Farmacología y Terapéutica

EMA European Medicines Agency

FDA Food and Drugs Administration

FTM Formulario Terapéutico de Medicamentos

HC Hospital de Clínicas

HDL Lipoproteínas de alta densidad

HMG-CoA 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

IAM Infarto agudo de miocardio

LDL Lipoproteínas de baja densidad

MSP Ministerio de Salud Pública

PROVE IT-TIMI 22 Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 22

SCA Síndrome coronario agudo

MARCO TEÓRICO

Las estatinas son un grupo de fármacos hipolipemiantes que actúan a través de la inhibición competitiva a nivel hepático de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, constituyendo el paso limitante en la síntesis de colesterol.¹ Su uso disminuye los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos y apoproteína B, produciendo aumentos variables de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y apolipoproteína A1.²

Se ha demostrado su efecto beneficioso en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, no sólo por su efecto hipolipemiante, sino también por su efecto pleiotrópico, mejorando la disfunción endotelial, inhibiendo la inflamación vascular y la trombosis, disminuyendo el estrés oxidativo y estabilizando la placa de ateroma. Por lo tanto, estos fármacos son de utilidad para prevenir las complicaciones de la aterosclerosis: angina, infarto agudo de miocardio (IAM), y claudicación intermitente dolorosa de miembros inferiores.³

Las estatinas han demostrado disminuir el riesgo cardiovascular en ensayos clínicos, tanto en prevención primaria como en secundaria. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo globalizado y también en Uruguay, lo que está determinado por un estilo de vida occidental caracterizado por estrés crónico, sedentarismo y alimentación excesiva en grasas saturadas, colesterol e hidratos de carbono.^{3,4} Las dos patologías cardiovasculares más frecuentes en nuestro país son la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica (CI).⁵

La CI es una de las principales formas de presentación de la enfermedad cardiovascular. Se caracteriza por un desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno lo cual genera isquemia. Este desequilibrio se produce principalmente por la formación de lesiones focales de la íntima arterial llamadas placas de ateroma, que sobresalen en la luz vascular, la obstruyen, y debilitan la media subyacente. Las formas de presentación de la enfermedad coronaria aterosclerótica son diversas, e incluyen: angina estable, angina inestable, IAM, insuficiencia cardíaca, angina silente, arritmias ventriculares y muerte súbita.⁶

El tratamiento intensivo precoz con estatinas en prevención secundaria, en pacientes que han sufrido un evento coronario o tienen enfermedad arterial demostrada, ha mostrado eficacia en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, la probabilidad de reaparición de un nuevo evento cardiovascular y de hospitalización por falla cardíaca; con un perfil de seguridad aceptable.³

Las nuevas guías de práctica clínica de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sobre tratamiento en el manejo de colesterol para reducción del riesgo cardiovascular aterosclerótico en adultos (2013), identifican cuatro grupos que se benefician del tratamiento con estatinas; basados en la evidencia de estudios clínicos randomizados:

1. Mayores de 21 años con enfermedad cardiovascular aterosclerótica demostrada.
2. Mayores de 21 años con LDL mayor o igual a 190 mg/dl.
3. Sujetos entre 40-75 años con diabetes mellitus con LDL entre 70 y 189 mg/dl y sin enfermedad aterosclerótica clínica.
4. Sujetos sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sin diabetes entre 40 y 75 años, con colesterol LDL entre 70 - 189 mg/dl y un riesgo cardiovascular aterosclerótico a 10 años mayor o igual a 7,5% (según la nueva calculadora de riesgo).⁷

Según esta guía para reducir el riesgo aterosclerótico en adultos en prevención secundaria (definida como la presencia de síndrome coronario agudo, antecedente de IAM, angina estable o inestable, revascularización miocárdica, stroke, accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica) se recomienda la terapia de alta intensidad con estatinas en mujeres y hombres con edad menor o igual a 75 años, a no ser que estén contraindicadas (evidencia clase A). En individuos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica donde la terapia de alta intensidad está contraindicada o presentan características predisponentes a efectos adversos asociados a estatinas, debe utilizarse terapia con estatinas de intensidad moderada, en caso de ser tolerada (evidencia clase A). En individuos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica mayores de 75 años es razonable evaluar el potencial beneficio en comparación con los efectos adversos, interacciones con otros fármacos y considerar las preferencias del paciente al iniciar terapia de moderada y alta intensidad con estatinas. Es razonable continuar con la terapia de estatinas en quienes la toleren (evidencia clase E- opinión de expertos).

Se define terapia de alta intensidad a la que en promedio descende el colesterol LDL aproximadamente $\geq 50\%$, esto se logra con dosis de atorvastatina de 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día. La terapia de moderada intensidad es aquella que descende el colesterol LDL aproximadamente entre 30% y 50%, consiguiéndose con dosis de atorvastatina de 10-20 mg/día, rosuvastatina 5-10 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, pravastatina 40-80 mg/día. La terapia con estatinas de baja intensidad descende el LDL menos del 30%, y se logra con dosis de simvastatina de 10 mg/día o pravastatina 10-20 mg/día (Tabla 1).⁸ La reducción del

colesterol LDL para cada estatina específica y su dosis fue calculado en el metaanálisis realizado por el CTT en 2010.⁹

Alta intensidad	Moderada intensidad	Baja intensidad
Dosis diaria descien LDL en promedio aproximadamente $\geq 50\%$	Dosis diaria descien LDL en promedio aproximadamente entre 30 – 50 %	Dosis diarias descien LDL en promedio $< 30\%$
Atorvastatina 40 – 80 mg Rosuvastatina 20 – 40 mg	Atorvastatina 10 – 20 mg Rosuvastatina 5 – 10 mg Simvastatina 20 – 40 mg Pravastatina 40 - 80 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10 - 20 mg

Tabla 1. Dosis comparativas de estatinas según intensidad del tratamiento (tomado de Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline. Circulation 2013;1-85)

Realizando una búsqueda bibliográfica en Pubmed con las palabras clave “statins AND Uruguay”; y en la biblioteca SciElo con las palabras “estatinas AND Uruguay”, “estatinas AND prevención secundaria” y “consumo de estatinas AND Uruguay”, se encontraron solamente 4 estudios nacionales sobre el uso de estatinas en prevención secundaria, publicados en la Revista Uruguaya de Cardiología.

En uno de ellos, una auto-auditoría realizada en el servicio de cardiología de una mutualista de Montevideo, se estudió entre otras variables, la indicación de estatinas en pacientes portadores de enfermedad cardiovascular. Se incluyeron 100 pacientes portadores de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y/o arteriopatía. Se realizó el análisis de historias clínicas de todos los pacientes, evidenciándose que en 89% de los mismos se indicaron estatinas.¹⁰

En Uruguay, actualmente se encuentran disponibles tres estatinas: atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina. Las tres están incluidas en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) del Ministerio de Salud Pública (MSP) publicado en 2012.¹¹ En las farmacias del subsector público de la salud sólo se cuenta con atorvastatina para su dispensación. Las tres estatinas disponibles están aprobadas por las principales agencias reguladoras de medicamentos, Food and Drugs Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA), para las mismas indicaciones que incluyen: tratamiento de la

hipercolesterolemia y prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo.
12,13,14,15,16,17

Existen ciertas diferencias farmacológicas entre las distintas estatinas, pero que no se traducen en variaciones clínicas si se realiza un correcto ajuste posológico. Rosuvastatina es la estatina con mayor potencia. Dosis de atorvastatina y simvastatina de 80 mg/día son equivalentes a 40 mg/día de rosuvastatina. Las dosis deberán ser ajustadas para cada caso en particular según si se desea un tratamiento de alta, moderada o baja intensidad.

Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1 a 2 horas. Presenta baja biodisponibilidad sistémica (14%) por importante metabolismo de primer paso en la mucosa gastrointestinal y a nivel hepático. Los alimentos disminuyen su absorción, no siendo ésta afectada para rosuvastatina y simvastatina. Simvastatina es un profármaco que se activa a nivel hepático, presentando biodisponibilidad oral muy baja (menor al 5%). Rosuvastatina presenta biodisponibilidad de 20%, siendo la estatina que alcanza mayor concentración en su sitio de acción.

Son fármacos liposolubles, por lo que la mayoría presenta alta unión a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. Simvastatina se une 95% a proteínas plasmáticas, rosuvastatina 90% y atorvastatina $\geq 98\%$. La vida media de atorvastatina, rosuvastatina y sus metabolitos activos, es de aproximadamente 20-30 horas, mientras que la de simvastatina es sustancialmente más corta, alrededor de 2-3 horas.

La principal vía metabólica para simvastatina y atorvastatina es la enzima microsomal hepática CYP3A4, dando lugar a metabolitos, muchos de ellos con actividad biológica, mientras que para rosuvastatina es la CYP2C9. Atorvastatina, además, es sustrato de las proteínas transportadoras. La isoforma CYP3A4 es la enzima más comúnmente utilizada como vía metabólica por los distintos fármacos, por lo que la utilización simultánea de un fármaco inhibidor de esta isoforma disminuye el metabolismo y aumenta las concentraciones sanguíneas de simvastatina y atorvastatina. Por producir inhibición de la CYP3A4, diversos fármacos como amiodarona, diltiazem, verapamilo, claritromicina, eritromicina, metronidazol, sertralina e inhibidores de la proteasa, aumentan los niveles de simvastatina y atorvastatina, lo que puede predisponer a un aumento de sus efectos adversos. El uso asociado de estatinas con fibratos o ezetimibe aumenta el riesgo de rabdomiólisis.

La mayor parte de las estatinas tienen eliminación biliar, siendo la eliminación renal escasa, por lo que por lo general no es necesario ajuste de dosis ante falla renal. De cualquier manera, en pacientes con falla renal grave se recomienda no utilizar rosuvastatina y utilizar dosis bajas de simvastatina.

Los efectos adversos descritos son similares para los diferentes tipos de estatinas, siendo en su mayoría dependientes de la dosis. Se destacan por su frecuencia e importancia las artromialgias, el dolor en las extremidades, la rabdomiólisis, las alteraciones gastrointestinales, el aumento de las enzimas hepáticas, entre otras. Las estatinas están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia, en pacientes con enfermedad hepática o ante elevación de las transaminasas mantenida más de 3 veces su valor normal y en pacientes con miopatía. Diversos estudios demostraron mantener un perfil de seguridad aceptable ante el tratamiento con altas dosis de estatinas.^{18, 19, 20}

En el estudio PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) se evaluó el tratamiento intensivo con estatinas luego de un síndrome coronario agudo (SCA). En este estudio se comparó la eficacia del tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina 80 mg/día) frente a un tratamiento moderado (pravastatina 40 mg/día) para prevenir la aparición de nuevos eventos coronarios.²¹ Se incluyeron 4.162 pacientes que fueron seguidos por una media de 24 meses. El tratamiento se inició dentro de los diez días del ingreso hospitalario o luego de la realización de angioplastia coronaria en los casos que requirieron este procedimiento. La variable primaria fue una variable combinada de mortalidad global, IAM, angina inestable que requirió hospitalización, revascularización y accidente cerebrovascular. Se evidenció que el tratamiento intensivo con estatinas redujo 16% la aparición de nuevos eventos cardiovasculares (22,4%, vs 26,3%; RR 0,84, IC 95%, 0,74-0,95, p = 0,005).²¹ Sobre el perfil de seguridad se vió que el porcentaje de pacientes que presentaron elevación de las aminotransferasas tres veces por encima del límite superior normal fue de 1,1% para pravastatina y 3,3% para atorvastatina, con una p estadísticamente significativa (p<0.001). La medicación fue discontinuada más frecuentemente en el grupo de pravastatina que en el de atorvastatina por aparición de mialgias, dolores musculares o elevación de los niveles de creatinquinasa (2,7% vs. 3,3%), sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos (p=0.23). En ninguno de los grupos se observaron casos de rabdomiolisis.²² Otros estudios más recientes apoyan estos resultados.^{23, 24}

La alta prevalencia de CI a nivel mundial, asociada a su gran morbimortalidad, el lugar que ocupan las estatinas en prevención secundaria en pacientes con CI y la escasez de estudios sobre uso de estos fármacos en nuestro país, justifica la realización de una investigación sobre este tema. Se espera encontrar un uso de estatinas para prevención secundaria en nuestro medio menor al recomendado según las guías de práctica clínica internacionales.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar el perfil de uso de estatinas en prevención secundaria en pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica que consultaron en el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas, Dr. Manuel Quintela.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de uso de estatinas en la población objetivo.
- Caracterizar el tipo de estatina utilizada.
- Estimar la dosis diaria consumida de estatinas.
- Conocer dónde obtienen las estatinas los pacientes.
- Evaluar el conocimiento de los usuarios sobre el motivo de la indicación u objetivo terapéutico del uso de este grupo farmacológico.
- Determinar la adherencia a estatinas en la población objetivo.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se seleccionó una muestra de pacientes que consultaron en el Departamento de Emergencia del HC. Los investigadores recabaron los datos necesarios mediante la realización de una encuesta previamente formulada por los mismos (Anexo 1).

Para el cálculo del número de pacientes a incluir en el estudio (N), se utilizó una tabla prediseñada, la cual utiliza un nivel de confianza de 95%. Se trabajó con una prevalencia de cardiopatía isquémica de 50% y una precisión I de 7%, dando como resultado un N de 196 pacientes.

La población de estudio incluyó pacientes que cumplieran con los siguientes criterios: mayores de 15 años de edad, que consulten en el Departamento de Emergencia del HC, con antecedente de CI (infarto agudo de miocardio (IAM), angina inestable, angina estable) y voluntariamente quisieran participar en el estudio. Se excluyeron a los pacientes que pudieran tener problemas para responder de forma adecuada a la encuesta, así como los que no dieran su consentimiento para realizarla.

Se recabó el consentimiento informado explicándole al paciente que su negativa no afectaría la calidad de atención recibida en el Departamento de Emergencia, se le explicó que la encuesta era de carácter anónimo consignándose los 4 últimos dígitos de su cédula de identidad con el fin de no repetir datos, y que los resultados obtenidos se publicarían con fines académicos (Anexo 3).

Las variables que se utilizaron para describir las características de la población fueron edad y sexo.

Se consideró que el paciente era portador de CI cuando refería haber tenido IAM, pre infarto y/o angor estable. Se consideró como equivalente de cardiopatía isquémica haber cumplido con alguno de los siguientes criterios: realización previa de cineangiografía (CACG) con implante de stent o cirugía de revascularización miocárdica (CRM), o manifestara recordar internación por tal motivo. Se consideró que el paciente presentaba angor estable cuando refería haber sufrido algún episodio de dolor opresivo, retroesternal, que apareciera ante esfuerzos físicos o emocionales y que calmara con reposo o nitritos.²⁵

El uso de estatinas se midió mediante la proporción de pacientes que consumían atorvastatina, rosuvastatina, o simvastatina, cualquiera sea su dosis o forma de presentación.

Se describió tanto la dosis como la forma de presentación del comprimido consumido por el paciente, así como la forma en que el paciente consigue la medicación: a través de policlínica, farmacia de venta al público, muestras médicas, compra en otro lugar, u otros.

Para la dosis diaria y la forma de presentación del comprimido se consideraron 4 categorías: 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg de atorvastatina o su equivalente en otras estatinas, según disponibilidad en el mercado. Se dividieron los grupos en dosis bajas, consideradas como 10 mg de simvastatina, dosis moderadas, consideradas como 10 o 20 mg/día de atorvastatina o su equivalente para otras estatinas, y dosis altas, consideradas como 40 u 80 mg/día de atorvastatina o su equivalente para otras estatinas.⁷

Se consignó también si el paciente fue alguna vez informado sobre los objetivos terapéuticos del uso de estatinas en prevención secundaria de la CI.

Se describió además la adherencia al tratamiento con estatinas a través de la aplicación de la escala de Morisky-Green (Anexo 1), donde se consideró buen cumplimiento cuando se responda de manera correcta a todas las preguntas, y mal cumplimiento cuando se responda incorrectamente a por lo menos una de ellas.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante proporciones. Las variables cuantitativas fueron descritas mediante media y desvío estándar. En el Anexo 4 se adjunta tabla donde se clasifican cada una de las variables utilizadas según tipo y escala de medición.

Los datos obtenidos se ingresaron y se procesaron en una base de datos creada por los investigadores y utilizando el programa Epi Info™ 7, programa de licencia libre creado por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Anexo 2).

Se adjuntan cartas con aval de las instituciones involucradas en la investigación: Departamento Farmacología y Terapéutica y Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas.

El protocolo de investigación fue presentado al Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina con fecha junio de 2015, obteniendo su aprobación en julio del mismo año.

Las encuestas fueron realizadas de forma diaria entre los meses de julio y agosto de 2015. El procesamiento de los datos recabados se realizó durante el mes de septiembre previo a su entrega.

RESULTADOS

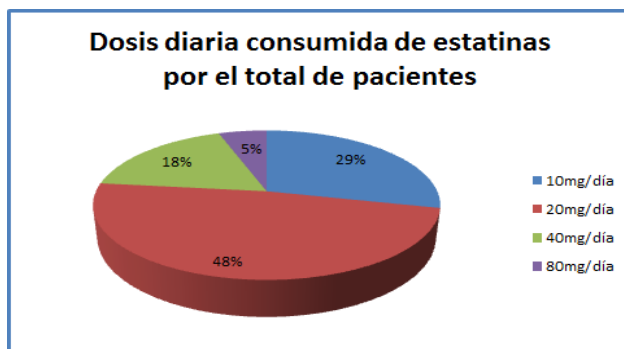
Se encuestaron en total 617 pacientes de los cuales 102 declararon tener CI, lo que corresponde a 16,5% de la población encuestada. Solamente 4 pacientes no otorgaron consentimiento informado para la realización de la encuesta por motivos personales.

De los pacientes que presentaban CI, 59 (que corresponde al 58%) fueron mujeres, y 43 (que corresponde al 42%) fueron hombres. La media de edad de los pacientes que referían tener CI fue de 63 años, con un rango entre 31 y 89 años, y un desvío estándar de 11,51. La media de edad en las mujeres fue de 61,89 años y en los hombres de 64,48, con un desvío estándar de 10,88 y 12,29 respectivamente.

Del total de pacientes portadores de CI, 52 pacientes (50,98%) declararon haber tenido infarto agudo de miocardio (IAM), de los cuales 28 (53,85%) fueron mujeres y 24 (46,15%) fueron hombres.

De los 102 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 57 pacientes (56%) refirieron consumir estatinas y 45 de ellos (44,12%) no refirieron consumir ningún tipo de estatina. Entre los pacientes que declararon haber tenido IAM previo, la proporción de pacientes que consumían estatinas fue de 65,38% (34 pacientes).

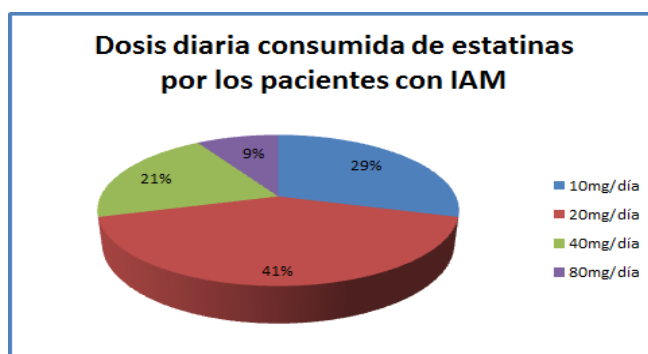
El total de pacientes que consumían estatinas (N = 57) reciben atorvastatina. No se registró consumo de ninguna de las otras estatinas disponibles. En cuanto a la dosis diaria consumida: 16 pacientes (28,07%) consumen 10 mg/día, 27 pacientes (47,37%) consumen 20 mg/día, 10 pacientes (17,54%) consumen 40 mg/día, y 3 pacientes (5,26%) consumen 80 mg/día de atorvastatina. Un paciente no recordaba la dosis de estatinas que consumía (Gráfica 1). Esto determina que 75,44% de los pacientes que consumían estatinas lo hiciera bajo terapia de moderada intensidad (43 pacientes), mientras que 22,81% lo hiciera bajo terapia de alta intensidad (13 pacientes) (Gráfica 2). De quienes declararon haber tenido IAM previo (34 pacientes en total), 10 pacientes (29,41%) consumen 10 mg/día, 14 pacientes (41,18%) consumen 20 mg/día, 7 pacientes (20,59%) consumen 40 mg/día y 3 pacientes (8,82%) consumen 80 mg/día de atorvastatina (Gráfica 3). Entre los pacientes que tuvieron IAM 70,59% (24 pacientes) estaban bajo terapia de moderada intensidad, mientras que 29,41% (10 pacientes) estaban bajo terapia de alta intensidad (Gráfica 4).



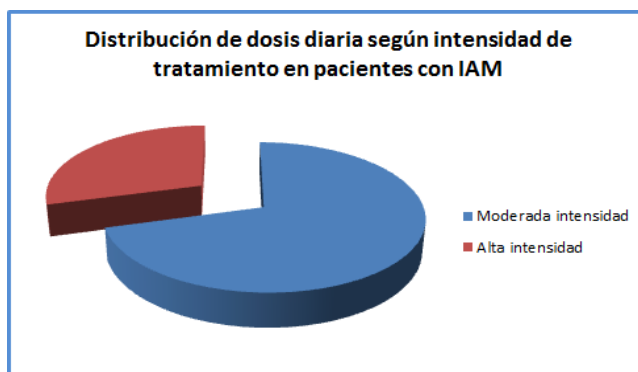
Gráfica 1. Dosis diaria de atorvastatina en pacientes portadores de CI.



Gráfica 2. Distribución de dosis diaria según intensidad de tratamiento en pacientes con CI



Gráfica 3. Dosis diaria de atorvastatina en pacientes con antecedente de IAM.



Gráfica 4. Distribución de dosis diaria según intensidad de tratamiento en pacientes con IAM

La mayoría refirió consumir comprimidos con presentaciones de 10 mg de atorvastatina (29 pacientes, 50,88%); 22 pacientes (38,60%) declararon consumir comprimidos de atorvastatina de 20 mg; 5 pacientes (8,77%) comprimidos de 40 mg, y un paciente (1,75%) no recordaba de cuánto era el comprimido que consumía.

Cuando se interrogó sobre el lugar de donde obtenían la medicación: 53 pacientes (92,98%) declararon adquirir la medicación en farmacias del subsector público de la salud; 2 pacientes (3,51%) refirieron comprarla directamente en la farmacia y los 2 pacientes restantes (3,51%) la conseguían de otra forma no especificada. Ningún paciente refirió conseguir la medicación mediante muestras médicas otorgadas a los médicos por los visitantes de los laboratorios.

Al interrogar el conocimiento de los pacientes sobre el motivo de la indicación u objetivo terapéutico del uso de estatinas: 42 pacientes (73,68%) declararon haber recibido información acerca del uso e importancia de este grupo farmacológico. No se indagó de forma sistematizada qué tipo de información fue la recibida.

47 pacientes refirieron tener buena adherencia al tratamiento (82,46%). Entre los pacientes que tuvieron mala adherencia al tratamiento, el olvido de la toma del medicamento fue el ítem que más afectaba la adherencia (9 pacientes).

DISCUSIÓN

En el protocolo del estudio se planteó un N estimado de 196 pacientes, el cual fue calculado a partir de una prevalencia de CI en la población general de 50%. Sin embargo, este dato puede estar sobreestimado, ya que en la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular 2012 se estimó que la prevalencia de enfermedad cardiovascular global en nuestro país (incluyendo también enfermedad cerebrovascular) es 30%.⁵ Debido a que no existen datos oficiales publicados en Uruguay sobre la prevalencia aislada de CI, debió utilizarse este valor estimativo. Por tanto, nuestra principal limitación para el análisis de los resultados se basa en que no se alcanzó el N previsto. Una de las principales razones de que esto ocurriera fue el escaso período para la realización de las encuestas. Sin embargo, a pesar de no haber alcanzado el N necesario la información recabada puede ser valiosa y no se debe desestimar su análisis.

Es interesante haber obtenido datos locales sobre el consumo de estatinas en prevención secundaria en cardiopatía isquémica, ya que como se mencionó en la introducción, en la búsqueda bibliográfica se encontró escasa información al respecto.

La prevalencia hallada de CI de 16,58% no es comparable con datos previos a nivel nacional por lo comentado anteriormente. Si se asume el 30% de prevalencia de enfermedad cardiovascular global referido por la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular 2012 es posible considerar que el dato obtenido en este estudio está en concordancia con éste.

Uno de los datos más relevantes hallados a través de este trabajo fue que casi la mitad de los pacientes que refirieron tener CI no recibían estatinas. Como se comentó en la introducción, la CI constituye una indicación formal, con nivel de evidencia I A, para el uso de estatinas.⁷ No fue un objetivo ni está al alcance de este estudio analizar el motivo por el que los pacientes no tomaban dicha medicación. Al considerar la subpoblación de pacientes con antecedente de IAM, la proporción de los mismos que consumía estatinas aumentó a 65%, pero igualmente se mantiene un alto porcentaje de pacientes que no consumen estatinas y deberían hacerlo.

La dosis diaria de atorvastatina más frecuentemente consumida en la población de estudio fue 20 mg/día, incluso entre los pacientes que habían tenido IAM previo. Estas dosis se encuentran por debajo a las recomendadas en las guías de práctica clínica internacionales en CI. En los pacientes que presentan enfermedad aterosclerótica clínicamente manifiesta existe vasta evidencia que demuestra que el tratamiento con estatinas a dosis altas reduce los eventos

ateroscleróticos más que las dosis moderadas. Esto es así excepto en los individuos que presentan características predisponentes a efectos adversos por estatinas, como ser comorbilidades múltiples incluyendo insuficiencia renal o hepática, historia de intolerancia a estatinas o afecciones musculares, aumento inexplicado de las enzimas hepáticas mayor a 3 veces el valor máximo de referencia, uso concomitante de fármacos que afectan el metabolismo de las estatinas o edad mayor a 75 años.⁷ En este estudio no se evaluaron las comorbilidades de los pacientes. Del total de pacientes con CI solamente 22,81% recibió estatinas a dosis altas; si se consideran exclusivamente los pacientes con antecedente de IAM el porcentaje aumenta a 29,41%. Este resultado agrava el problema hallado de uso de estatinas como prevención secundaria en pacientes con antecedente de CI, dado que era deseable, según la evidencia disponible, que el total de los pacientes con antecedente de IAM estuviera bajo este tratamiento, y a dosis altas.

La forma de presentación más común de los comprimidos de atorvastatina dispensados en las farmacias del subsector público de la salud es de 10 o 20 mg, si bien también se encuentran disponibles comprimidos de 40 mg, lo que seguramente afecte la adherencia a dosis altas o incluso la prescripción de dosis más altas por el personal médico.

La gran mayoría de los pacientes conseguían estatinas a través de farmacias de la Red de Atención Primaria de Administración de Servicios de Salud del Estado (RAP-ASSE). Se destaca que ningún paciente obtuvo la medicación mediante muestras médicas. El Hospital de Clínicas no cuenta con farmacia de dispensación externa de medicamentos, y la estrategia convenida es la dispensación a través de las farmacias de la RAP-ASSE. Esta vía de dispensación puede limitar el acceso de algunos pacientes a la medicación, dado que la prescripción y la dispensación se realizan en lugares distintos y se requieren trámites adicionales que incluyen consulta a otro médico para el cambio de las recetas.

En las farmacias de ASSE sólo se encuentra disponible para dispensación atorvastatina, lo que es consistente con que el total de los pacientes que consumen estatinas utilicen este fármaco dentro del grupo.

Otras limitaciones a considerar de este estudio son el lugar seleccionado para aplicar la encuesta y la técnica utilizada. Al haber realizado la encuesta en el Departamento de Emergencia, e incluir pacientes que consultaban por cualquier afección, podían estar poco predispuestos a responder las preguntas sobre su patología de base por presentar dolor, estar ingresados hace varios días, etc. Sobre la técnica utilizada cabe destacar que presenta las limitaciones propias de la misma (sesgo de memoria) y el no haber corroborado los datos con

información obtenida a partir de historias clínicas o datos de dispensación de las farmacias. Podrían ser útiles para este fin la realización de estudios de indicación-prescripción.

En lo que respecta a la adherencia, casi 20% de los pacientes refirió no adherir. La escala de Morisky Green fue diseñada para seguimiento longitudinal y este estudio se enfocó en un momento puntual, lo que afecta su validez y es probable que el número de pacientes que no adhieren correctamente al tratamiento sea mayor. Valorar la adherencia a los tratamientos crónicos es siempre complejo y requiere un abordaje múltiple.

Un alto porcentaje de pacientes expresaron haber recibido información sobre el uso de esta medicación en prevención secundaria. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, no fue un objetivo de este estudio valorar el tipo ni la calidad de la información recibida. Sería adecuado valorar este aspecto en estudios diseñados específicamente para este fin. Tampoco se valoraron aspectos vinculados a seguridad ni a tolerancia del uso de estatinas. Sería importante diseñar nuevos estudios que evalúen específicamente estos aspectos.

CONCLUSIONES

El uso de estatinas entre los pacientes portadores de CI que consultaron en el Departamento de Emergencia del HC por cualquier causa fue bajo en relación a lo esperado, y las dosis utilizadas de estatinas se encuentran por debajo de las recomendadas en las guías de práctica clínica. Sería necesario analizar los motivos de esta situación y poder complementar la caracterización del uso con estudios de indicación-prescripción y realizar estudios para evaluar el perfil de seguridad y tolerancia de las mismas.

A la luz de estos resultados, parecería necesario enfocarse en el desarrollo de estrategias para que tanto médicos prescriptores como pacientes conozcan la importancia del uso de estatinas en prevención secundaria.

PERSPECTIVAS

Se pretende que este estudio despierte motivación e incentivo para realizar nuevas investigaciones que puedan abarcar poblaciones más amplias y heterogéneas, que incluyan no solamente datos provenientes de un hospital terciario y universitario. Se pretende continuar el estudio hasta alcanzar el N calculado para obtener resultados más representativos.

Es necesario dar difusión a este tipo de investigaciones y que sirvan de insumo para la educación médica continua de los profesionales de la salud. Sería deseable adecuar las prácticas de prescripción a las recomendaciones basadas en la evidencia que han demostrado beneficio clínico y monitorizar sistemáticamente su cumplimiento.

AGRADECIMIENTOS

Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas.

Departamento de Métodos Cuantitativos de la Facultad de Medicina.

Unidad Académica de Bioética de la Facultad de Medicina.

ANEXO 1

Encuesta prediseñada usada por los investigadores

Nº Formulario (4 últimos dígitos de cédula de identidad)

Sexo: Femenino/Masculino

Edad:

1. ¿Tiene cardiopatía isquémica? -Sí.
-No.
 - a. ¿Alguna vez le dijeron que tuviera IAM o pre-infarto?
-Sí.
-No.
 - b. ¿Le han hecho cateterismo?
-Sí.
-No.
 - c. ¿Le han hecho cirugía de revascularización miocárdica (CMR)?
- Si.
- No.
 - d. ¿Tuvo alguna vez angor estable: dolor opresivo, retroesternal, que aparece ante esfuerzo físico o emociones y cede con reposo o nitritos?
-Si.
-No.
2. ¿Consume estatinas? -Sí.
-No.
3. ¿Qué estatina consume?
-Atorvastatina.
-Rosuvastatina.
-Sinvastatina.

4. ¿Cómo la consigue?

- a. Policlínica
- b. -La compra en la farmacia.
- c. -La compra en otro lugar.
- d. -Muestras médicas.
- e. -Otros.

5. ¿Qué dosis diaria recibe?

- Atorvastatina:	10	20	40	80
- Rosuvastatina:	10	20	40	80
- Simvastatina:	10	20	40	80

6. ¿De cuánto viene el comprimido? 10 20 40 80

7. ¿Alguna vez le explicaron para qué sirven las estatinas? -Si
-No

Escala de Morisky-Green

1.- ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos? Si/No

2.- ¿Los toma a las horas indicadas? Si/No

3.- Cuando se encuentra mejor ¿Deja de tomar la medicación? Si/No

4.- Si alguna vez los medicamentos no le sientan bien ¿Los deja de tomar? Si/No

Buen cumplimiento: Si/No

ANEXO 2

Formulario electrónico para la recolección de datos

Formulario de recolección de datos

Nº Formulario Fecha Sexo Edad

Portador de cardiopatía isquémica:

IAM Pre-infarto Cateterismo CRM Angina estable

Uso de estatinas

Tipo de estatina

Atorvastatina
 Rosuvastatina
 Simvastatina

Dosis diaria (mg/día)

10
 20
 40
 80
 No sabe/No contesta

Presentación del comprimido (mg)

10
 20
 40
 80
 No sabe/No contesta

Cómo la consigue

Policlínica
 Compra en farmacia
 Compra en otro lugar
 Muestras médicas
 Otros

¿Alguna vez le explicaron para qué sirven las estatinas?

Si No

Test de Morisky-Green

- 1.- ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos? (No)
- 2.- ¿Los toma a las horas indicadas? (Si)
- 3.- Cuando se encuentra mejor ¿Deja de tomar la medicación? (No)
- 4.- Si alguna vez los medicamentos no le sientan bien ¿Los deja de tomar? (No)

Buen cumplimiento

Comentarios/Observaciones

ANEXO 3

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Uso de estatinas en prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica que consultan en emergencia del Hospital De Clínicas.

Responsables: Br. Victoria Hernández, Br. Macarena Lorente, Br. Carol Otero, Br. Maryoli Veloso

Coordinadores: Br. Leandro Barboza*, Dra. Camila Ramos**²

Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas, Dr. Manuel Quintela. Tel: 24871515 interno 2142

Estamos realizando una encuesta para conocer si las personas que tuvieron infarto y deberían recibir medicamentos para el colesterol realmente las están tomando, este grupo de fármacos se llama estatinas. Se le preguntará cómo los toma. Consta de 6 preguntas y tomará 5 minutos.

Esta encuesta es de carácter anónimo, requiere los 4 últimos números de cédula para no repetir los datos, no nos vamos a fijar luego a quien pertenecen ni se van a revisar las historias clínicas. Su atención en la emergencia no se verá afectada por esta encuesta. Se mantendrá la confidencialidad de sus datos. Los resultados totales van a ser publicados, no así los de cada encuestado en particular y esta publicación será únicamente con fines académicos.

Puede realizar las preguntas que sean necesarias.

Leí la información, la entiendo y quiero participar

Fecha

Firma del encuestado

Firma investigador

² * Ayudante del Departamento de Farmacología y Terapéutica. ** Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Residente de Cardiología.

ANEXO 4

Variable	Tipo	Escala
Edad	Cuantitativa	Continua
Sexo	Cualitativa	Nominal
IAM	Cualitativa dicotómica	Nominal
Pre-infarto	Cualitativa dicotómica	Nominal
Sometido a CRM	Cualitativa dicotómica	Nominal
Angina estable	Cualitativa dicotómica	Nominal
Uso de estatinas	Cualitativa dicotómica	Nominal
Tipo de estatina	Cualitativa	Nominal
Dosis diaria	Cualitativa	Ordinal
Forma de presentación del comprimido	Cualitativa	Ordinal
Forma de adquisición de la medicación	Cualitativa	Nominal
Conoce efectos/beneficios del tratamiento	Cualitativa dicotómica	Nominal
Buen cumplimiento	Cualitativa dicotómica	Nominal

REFERENCIAS

1. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 6ª edición. Ed. Masson. 1997.
2. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica atorvastatina®. Marzo, 2015, Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75194/FT_75194.pdf
3. Gambogi R. Rev.Urug.Cardiología. Vol.29 no.1 Montevideo abr. 2014. Dirección Técnica Médica del Fondo Nacional de Recurso. Artículo de revisión. Síndrome coronario agudo: estatinas. ¿Cuánto antes mejor?.
4. Curto S, Prats O, Zelarayan M. Rev.Urug.Cardiología. vol.26 no.3 Montevideo dic. 2011.Mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Uruguay, 2009. Versión On-line ISSN 1688-0420. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-04202011000300004&script=sci_arttext
5. Zelarayán M, Dighiero Arrarte G, Lluberas R, et al. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular Área de epidemiología y estadística. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay 2012. Disponible en: http://www.cardiosalud.org/files/documents/libro_mortalidad_2014.pdf
6. Montalescot G. Rev. Esp Cardiología. Vol.67. Num.02. España Febrero 2014. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología Guía de Práctica Clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable.
7. Departamento de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Nuevas guías ACC / AHA 2013 en el manejo del colesterol: “Una mirada crítica del Departamento de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular”
8. 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 2013;1-85.

9. Cholesterol Treatment Trialists 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;376:1670–1681.
10. Sandoya E. Auto-auditoría: control de lípidos y de presión arterial en pacientes en prevención secundaria. *Rev.Urug.Cardiol.* [revista en la Internet]. 2007; 22(3): 243-248. Disponible en:
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202007000300007&lng=es.
11. Alvaríño F, Torterolo L. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. Formulario Terapéutico de Medicamentos (F.T.M.), noviembre de 2012, Uruguay. Disponible en: http://www2.msp.gub.uy/uc_7146_1.html
12. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica Simvastatina TEVAGEN®. Setiembre, 2010, Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65884/FT_65884.pdf
13. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica rosuvastatina Ratiopharm®. Febrero, 2014, Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74735/FT_74735.pdf
14. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Atorvastatina Edigen®. Marzo 2015. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75194/FT_75194.pdf
15. Highlights of prescribing information, LIPITOR® Pfizer. Octubre 2012. Disponible en:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020702s0651bl.pdf
16. Highlights of prescribing information CRESTOR®. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Junio 2015. Disponible en:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021366s0321bl.pdf
17. Ficha Técnica, SIMVASTATIN ORALLY DISINTEGRATING TABLETS®, Synthon Pharmaceuticals, Inc, 2007, Disponible en:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/0219611bl.pdf
18. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP 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.
19. Sacks F, Pfeffer M, Moye L. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001 – 9.

20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–8
21. Pisabarro, R. Estatinas: una revolución terapéutica en movimiento para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Arch Med Int* 2010;(32)2-3: 36-40
22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
23. Nicholls SJ, Ballantyne CM. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.
24. Cholesterol Treatment Trialists 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
25. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9º Edición. Editorial Elsevier.