

Síndrome coronario agudo: estatinas. ¿Cuanto antes mejor?

Dra. Rosana Gambogi¹

ESPECIAL

SÍNDROME
CORONARIO
AGUDO

Palabras clave:

SÍNDROME CORONARIO AGUDO
HIPERCOLESTEROLEMIA – quimioterapia
ANTICOLESTEROLEMIANTES – administración & dosificación

Key words:

ACUTE CORONARY SYNDROME
HYPERCHOLESTEROLEMIA – drug therapy
ANTICHOLOESTEROLEMIC AGENTS – administration & dosage

1 - ¿Qué dice la evidencia?

Beneficios de las estatinas a largo plazo

El descubrimiento de las estatinas representó uno de los avances terapéuticos más trascendente de las últimas décadas. Las estatinas revolucionaron el tratamiento de la hipercolesterolemia, sin embargo, en tanto otros mecanismos independientes al descenso del colesterol juegan un rol importante, hoy día se las considera, más que fármacos hipolipemiantes, agentes antiaterogénicos e inmunomoduladores.

Su introducción en la práctica clínica tuvo impacto positivo en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria (EC). La vasta información disponible, procedente de estudios de investigación básica y ensayos clínicos, reafirma los beneficios conocidos en diferentes escenarios y extiende las indicaciones de uso. Los efectos antiaterogénicos y los beneficios clínicos se producen en un amplio espectro de tiempo que varía desde días a años después del inicio del tratamiento.

Los primeros estudios exploraron el efecto de la terapia con estatinas sobre la progresión y regresión de la EC, si bien los cambios angiográficos fueron modestos como respuesta al tratamiento, los resultados clínicos fueron significativos⁽¹⁻³⁾. Los grandes ensayos clínicos posteriores aportaron evidencia indiscutible. El tratamiento para la reducción del colesterol con estatinas no solamente redujo la tasa de eventos coronarios mayores en prevención primaria y secundaria, sino que además redujo la mortalidad total⁽⁴⁾.

Desde la década de 1990 se realizaron múltiples estudios clínicos de intervención con estatinas a gran escala que mostraron consistentemente beneficios en pacientes coronarios estables con diferentes niveles de colesterol basal, incluidos ancianos, mujeres y pacientes diabéticos⁽⁵⁻⁹⁾. El metaanálisis publicado por LaRosa y colaboradores, que incluyó a 17.617 pacientes, mostró que la reducción del riesgo de evento coronario mayor, mortalidad cardiovascular y mortalidad total fue 30%, 27% y 23%, respectivamente⁽¹⁰⁾. Un análisis que combinó tres estudios randomizados mostró en el análisis por subgrupos que el tratamiento con pravastatina durante cinco años podría evitar una muerte cada 50 pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) y cada 54 pacientes con angina inestable⁽¹¹⁾.

La cuestión es cuándo iniciar una estatina. La investigación se focalizó inicialmente en el rol de las estatinas administradas meses después de un evento coronario. Por otra parte, el momento en el cual el tratamiento comienza a ser efectivo está menos claro. En algunos estudios los beneficios se observaron entre uno a dos años de seguimiento, en otros a los seis meses. Los beneficios clínicos tempranos⁽¹²⁻¹⁴⁾, el efecto mayor al esperado respecto al grado de descenso del C-LDL^(7,12), la desproporción entre la reducción de eventos clínicos y la estenosis en los estudios angiográficos pusieron de manifiesto posibles mecanismos de acción no lipídicos, que pudieran ser útiles en situaciones de mayor inestabilidad luego de un evento coronario agudo. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas sobre la estabilización de placa, la función endo-

1. Dirección Técnica Médica del Fondo Nacional de Recursos.
Correo electrónico: rosanagam@gmail.com.

Tabla 1. Características de los principales estudios sobre efecto de estatinas pos síndrome coronario agudo.

Estudio, año	Intervención	Control	Pacientes aleatorizados	Seguimiento promedio	Eventos cardiovasculares primarios a 4 meses de seguimiento n(%)		RR ¹ del objetivo primario
					Estatinas	Control	
MIRACL 2001	Atorvastatina 80 mg	Placebo	3.086	16 semanas	162/1.538 (10,5)	183/1.548 (11,8)	0,89 (0,73-1,09)
FLORIDA 2002	Fluvastatina 80 mg	Placebo	540	12 meses	10/265 (3,8)	10/275 (3,6)	1,04 (0,44-2,45)
PROVE-IT 2004	Pravastatina 40 mg Atorvastatina 80 mg	Sin placebo	4.162	24 meses	Pravastatina (22,4)	Atorvastatina (14,1)	RAR ² 8,3%
A to Z 2004	Simvastatina 40-80 mg	Placebo	4.497	6-24 meses	161/2.265 (7,1)	160/2.232 (7,2)	0,99 (0,80-1,22)
PACT 2004	Pravastatina 20-40 mg	Placebo	3.408	1 mes	86/1.710 (5,0)	96/1.698 (5,7)	0,89 (0,67-1,18) ³

Tabla construida a partir del metaanálisis de Briel M, Schwartz G, Thompson P, et al⁽²⁸⁾.

1. Riesgo relativo con intervalo de confianza de 95% a cuatro meses de seguimiento.

2. Reducción absoluta de riesgo.

3. Resultado a un mes.

Extraído de Alexis Lama T, Julián Vega A⁽²²⁾

telial, la inflamación y la trombogenidad, orientaron la investigación a evaluar el impacto de las estatinas iniciadas precozmente durante la hospitalización por un síndrome coronario agudo (SCA).

Beneficios de las estatinas a corto plazo

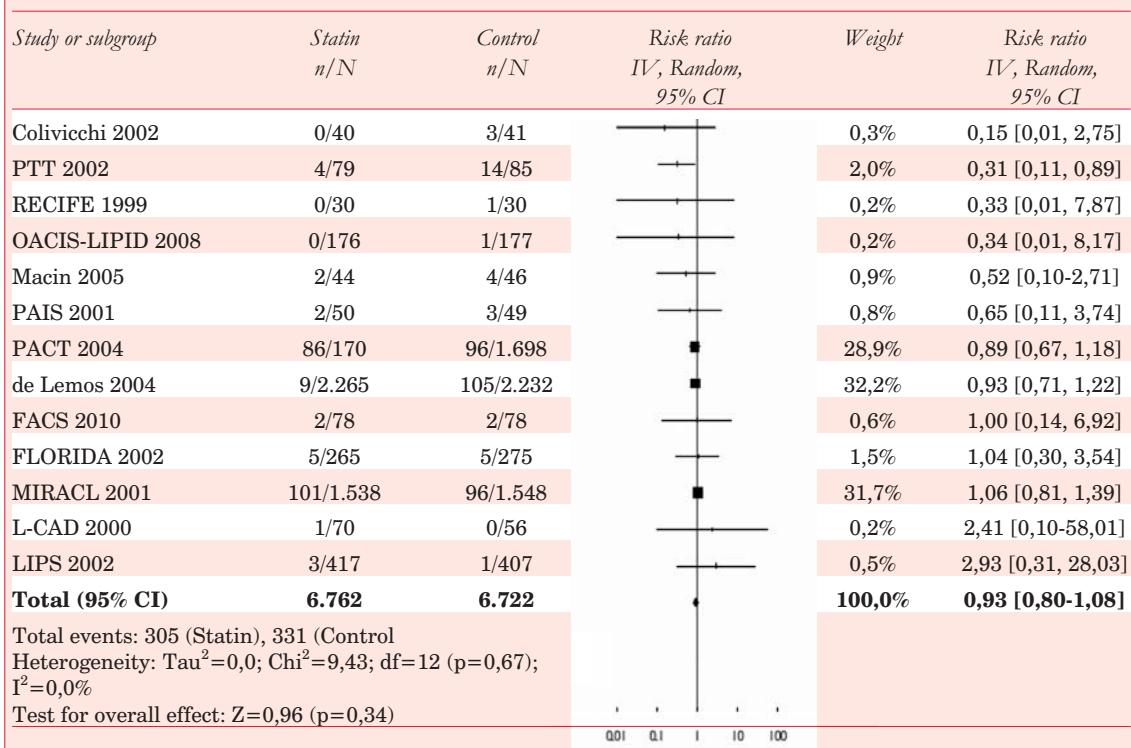
Los resultados de los estudios observacionales fueron contradictorios. El estudio de Aronow y colaboradores⁽¹⁵⁾, realizado a partir de los datos de los estudios Gusto IIb y Pursuit, y el análisis de la información del Registro Sueco de Cuidados Intensivos Coronarios⁽¹⁶⁾ mostraron que el tratamiento precoz con estatinas luego de un SCA redujo la mortalidad a corto plazo. Por otra parte, Newby no observó relación entre el inicio temprano de estatinas y la mortalidad a 90 días y al año, a partir del análisis de los datos de los estudios SYMPHONY y SYMPHONY 2⁽¹⁷⁾.

Desde el año 2001 a la fecha se publicaron varios estudios randomizados y metaanálisis que abordaron el tema. En el estudio MIRACL⁽¹⁸⁾ se incluyeron 3.086 pacientes asignados al azar a recibir, 24 a 96 horas luego de su ingreso por un SCA, 80 mg de atorvastatina o placebo durante 16 semanas. El objetivo final primario [IAM no fatal, paro cardiorrespiratorio resucitado (PCR), isquemia recurrente que requirió hospitalización], fue menos frecuente en el grupo tratado (14,8% versus 17,4%, RR 0,84, IC95%, 0,70-1,00 p = 0,048). El beneficio fue sobre todo debido a la reducción de la isquemia sintomática (RR 0,74, IC95% 0,57-0,95 p = 0,02). El trata-

miento con atorvastatina no redujo la mortalidad, el PCR, el IAM ni la necesidad de revascularización.

El tratamiento intensivo con estatinas luego de un SCA también fue evaluado en los estudios PROVE IT-TIMI 22 y A To Z. El estudio PROVE IT-TIMI 22 fue una investigación en la que 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. El estudio incluyó a 4.162 pacientes seguidos en promedio durante dos años, el tratamiento se inició dentro de los diez días del ingreso o luego de la realización de angioplastia coronaria en los casos que requirieron este procedimiento. La media de seguimiento fue de 24 meses. Se analizó el evento combinado mortalidad global, IAM, angina inestable que requirió hospitalización, revascularización y accidente cerebrovascular. Se demostró que el tratamiento agresivo con estatinas redujo en 16% la aparición de nuevos eventos cardiovasculares (22,4%, versus 26,3%; RR 0,84, IC95%, 0,74-0,95, p = 0,005). El beneficio comenzó a observarse a 30 días de la randomización y persistió en el tiempo⁽¹⁸⁾. El beneficio temprano reportado en los estudios previos no se observó en la fase Z del estudio A toZ. Este estudio incluyó a casi 4.500 pacientes con antecedente de IAM. Se comparó un grupo asignado aleatoriamente a tratamiento precoz con simvastatina 40 mg por un mes, seguido de 80 mg versus otro grupo asignado a placebo por cuatro meses, seguido de

Tabla 2. Resultado comparativo estatinas versus control al mes. Evento combinado infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y número total de muertes.



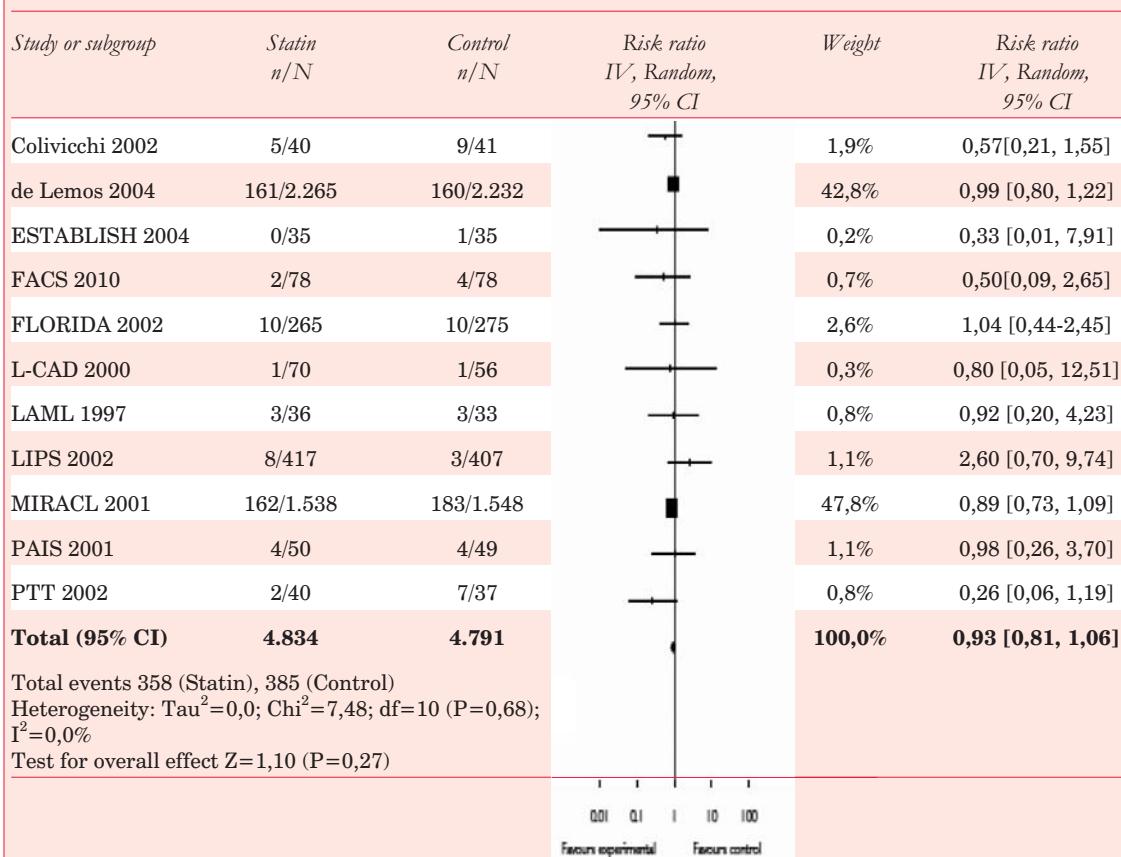
Extraído de Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al⁽²⁹⁾.

simvastatina 20 mg. La media de seguimiento fue de 24 meses. En el grupo bajo tratamiento agresivo se observó un descenso marcado del C-LDL al primer y cuarto mes, no hubo diferencia significativa en el objetivo primario (muerte cardiovascular, IAM, reingreso por SCA o accidente cerebrovascular) durante los cuatro primeros meses (14,4% versus 16,7%, HR 0,89, IC95%, 0,76-1,04). Tampoco se observó diferencia significativa en el número de muertes por cualquier causa (5,5% versus 6,7%; HR 0,79, IC95%, 0,61-1,02). Un análisis *posthoc* mostró una reducción del evento combinado en el grupo bajo tratamiento intensivo después del cuarto mes (HR 0,75, IC95%, 0,60-0,95)⁽¹⁹⁾. El estudio FLORIDA asignó al azar 540 pacientes con IAM a recibir 80 mg de fluvastatina o placebo. No se observó diferencias significativas entre ambos grupos en el número de eventos isquémicos en el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio ni en la ocurrencia de eventos clínicos mayores a 12 meses del inicio⁽²⁰⁾. El estudio PACT asignó al azar 3.408 pacientes con SCA a recibir pravastatina o placebo. No se encontró reducción significativa del objetivo final primario a 30 días (muerte, reinfarto, o readmisión por angina inestable), (11,6% versus 12,4%, RR

0,94, IC95%, 0,72-1,13) ⁽²¹⁾. En la tabla 1 se muestran las principales características de los estudios precedentes⁽²²⁾.

Varios trabajos mostraron beneficios asociados a la administración de estatinas antes y después de un procedimiento cardiológico intervencionista (PCI). El beneficio de iniciar estatinas previo a la realización de un PCI en pacientes con SCA fue evaluado en el estudio ARMYDA-ACS⁽²³⁾. Los pacientes fueron asignados a recibir atorvastatina 80 mg 12 horas antes del procedimiento y una dosis suplementaria de 40 mg preprocedimiento o placebo. La ocurrencia de muerte, IAM o revascularización a 30 días del procedimiento fue menos frecuente en el primer grupo (5% versus 17%; OR 0,12, IC95%, 0,05-0,50, p = 0,004). Una investigación subsecuente mostró el efecto protector de 80 mg de atorvastatina antes de un PCI independientemente del uso previo de estatinas⁽²⁴⁾. Otros estudios mostraron menor incidencia de lesión miocárdica posprocedimiento en quienes recibieron atorvastatina siete días y 24 horas previo a la revascularización^(25,26). Por otra parte, la administración de 80 mg de fluvastatina inmediatamente luego de efectuada una angioplastia coronaria demostró reducir los even-

Tabla 3. Resultado comparativo estatinas versus control a 4 meses (3-6 meses). Evento combinado infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y número total de muertes.



Extraído de Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al⁽²⁹⁾.

tos cardiovasculares mayores. El beneficio se inició a 1,5 años, fue independiente del nivel basal de colesterol y se observó en diabéticos⁽²⁷⁾.

Briel y colaboradores publicaron un metaanálisis que incluyó 12 estudios y 13.000 pacientes con SCA con el objetivo de investigar si el empleo de estatinas dentro de los 14 días del ingreso redujo la morbilidad cardiovascular y la mortalidad total. Los autores concluyeron que el inicio temprano de estatinas no redujo la muerte, el IAM o el accidente cerebrovascular a uno y cuatro meses de seguimiento. La frecuencia de angina inestable fue menor a partir de los cuatro meses del ingreso (4,8% versus 6,0%; RR, 0,80; IC95%, 0,64-1,00 p=0,05)⁽²⁸⁾.

Un metaanálisis reciente que incluyó 18 estudios y 14.303 pacientes mostró resultados similares. El riesgo de angina inestable se redujo 25% a los cuatro meses del SCA. Los efectos secundarios graves del tratamiento fueron poco frecuentes (0,1%) y casi limitados a pacientes bajo tratamiento con 80 mg/día de simvastatina⁽²⁹⁾ (tablas 2, 3 y 4).

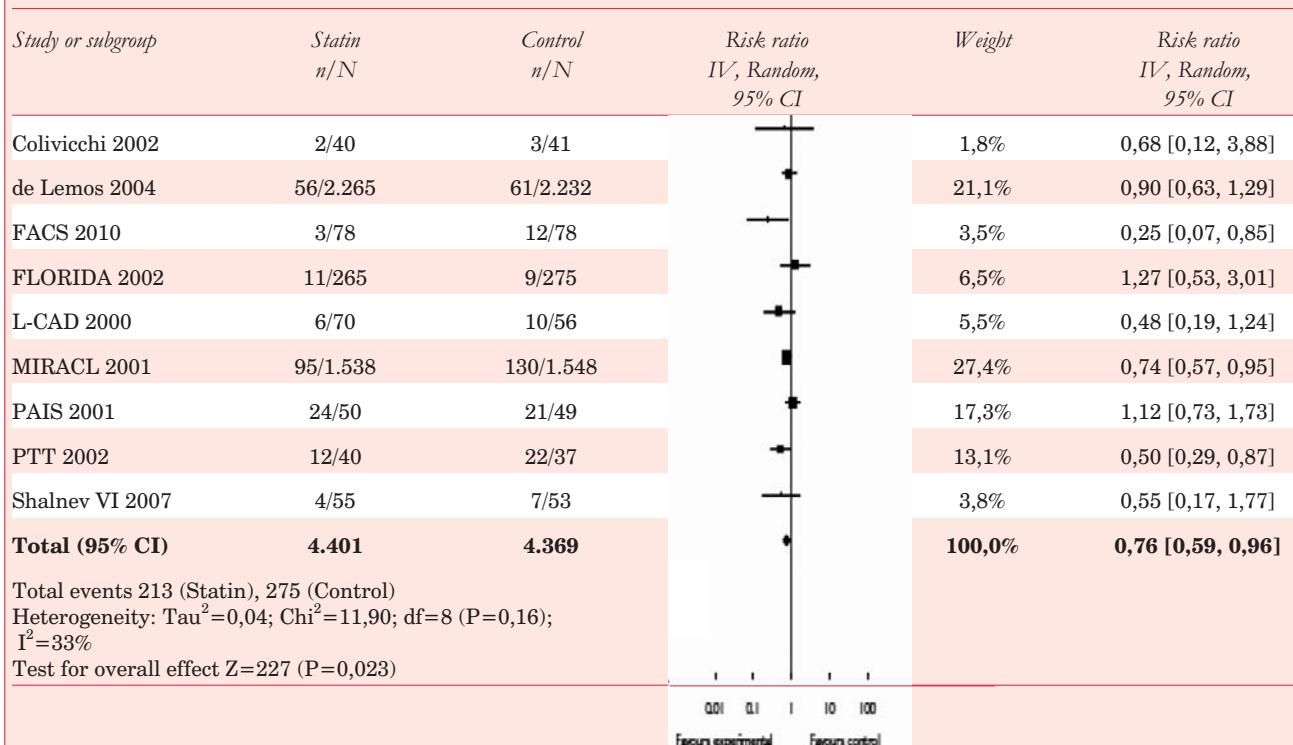
2 - De la evidencia a la práctica clínica

Cuando el médico toma la decisión de iniciar estatinas en el curso de un SCA, tiene en cuenta la evidencia disponible, el balance riesgo-beneficio y la costo-efectividad del tratamiento propuesto. El inicio precoz de estatinas tiene el objetivo de mejorar las estrategias centradas en los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el SCA y disminuir eventos cardiovasculares. Si bien no existe consenso respecto al momento óptimo, los datos disponibles sugieren que cuanto antes se inicie el tratamiento, mayor será el beneficio esperado⁽³⁰⁾.

Por otra parte, siguen existiendo interrogantes a resolver en la práctica clínica.

Tratamiento intensivo versus tratamiento estándar. Los ensayos clínicos más recientes han focalizado el interés en determinar el beneficio del tratamiento intensivo con estatinas a dosis altas respecto a dosis estándar en pacientes coronarios estables^(31,32) y en el curso de un SCA⁽¹⁸⁾. El metaanálisis publicado por CholesterolTreatmentTrialists (CTT) Collaboration comparó el

Tabla 4. Resultado comparativo estatinas versus control a 4 meses (3-6 meses). Angina inestable.



Extraído de Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al(29).

tratamiento intensivo respecto al tratamiento convencional en cinco estudios y 39.612 pacientes portadores de enfermedad coronaria estable o cursando un SCA. El tratamiento intensivo se asoció a una mayor reducción (15%; IC95% 11-18; $p < 0,0001$) de eventos cardiovasculares mayores (muerte coronaria o IAM no fatal, revascularización y accidente cerebrovascular) a cinco años respecto al tratamiento convencional. El resultado fue independiente del nivel basal de C-LDL, y no se identificó un umbral por debajo del cual no se observara beneficio⁽³³⁾.

Mills y colaboradores reportaron, en un nuevo metaanálisis, reducción de la mortalidad global (RR 0,75, IC95%, 0,61-0,91, $p = 0,005$, $I^2 = 0\%$) y cardiovascular (RR 0,74, IC95%, 0,59-0,94, $p = 0,013$, $I^2 = 0\%$) únicamente para el subgrupo de estudios que incluyeron a pacientes en tratamiento intensivo en el curso de un SCA⁽³⁴⁾. Sin embargo, los autores no encontraron diferencias para el evento combinado mortalidad coronaria o IAM no fatal (RR 0,85, IC95%, 0,71-1,03, $p = 0,10$, $I^2 = 32\%$).

Seguridad. Las estatinas son fármacos generalmente bien tolerados. Considerando los ensayos clínicos aleatorizados, la terapia con estatinas parece asociarse a un leve incremento de efectos adversos

respecto a placebo⁽³⁵⁾. La elevación persistente de transaminasas ocurre en 0,5% a 3,0% de los pacientes que reciben estatinas, siendo muy infrecuente la falla hepática⁽³⁶⁾. Algunos autores atribuyen la elevación de las transaminasas al descenso de los niveles lipídicos⁽³⁷⁾. La frecuencia de mialgias se sitúa entre 2% y 11%, siendo infrecuente la rabdomiolisis (0,1%)⁽³⁷⁾. Un estudio reciente mostró incremento en el riesgo de luxaciones, torceduras y esguinces (13%) en pacientes tratados con estatinas, en especial en aquellos que realizaban actividad física⁽³⁸⁾. Cuando se analizan los resultados reportados por varios metaanálisis^(28,29,32,34,39) que consideraron el uso de dosis altas de estatinas, la frecuencia de eventos adversos graves también fue baja, si bien se observó mayor riesgo de lesión muscular (RR 4,69, IC95%, 1,01-21,67) y elevación de transaminasas (2,49, IC95%, 1,16-5,37) en los pacientes en tratamiento intensivo respecto a los controles⁽²⁹⁾. Silva y colaboradores también reportaron alteraciones en los niveles de transaminasas (OR = 4,48; IC95%, 3,27-6,16; $p < 0,01$) y creatininas (CK) asociadas a dosis altas de estatinas (OR = 9,97; IC95%, 1,28-77,92; $p = 0,028$)⁽³⁹⁾. Es necesario continuar investigando para determinar si los resultados publicados aplican a la práctica habitual particularmente en pacientes ancianos, con comorbilidades

Tabla 5. Situaciones que pueden aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Medicamentos	Ciclosporina, tacrolimus Macrólidos (azitromicina, claritromicina, ertromicina) Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, fluconazol) Antagonistas del calcio (mibepradil, diltiazem, verapamilo) Nefazodona Inhibidores de la proteasa del VIH (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) Sildenafil Otros: digoxina, niacina, fibratos (particularmente gemfibrozilo), ácido nicotínico, amiodarona, warfarina Antipsicóticos
Edad avanzada (>80 años)	
Sexo femenino	
Masa corporal reducida	
AF miopatía	
Enfermedad renal grave	
Diabetes mellitus	
Polimorfismos genéticos de isoenzima CYP	
Multimedición	
Cirugía	
Ejercicio intenso	
Abuso de alcohol	
Hipotiroidismo	
Prescripción de dosis altas de estatinas	

Adaptado de Joy TR; Hegele R⁽³⁷⁾.

asociadas y multimedidos⁽³⁵⁾, y si impactan en la adhesión al tratamiento.

Como posibles efectos adversos del tratamiento mantenido con estatinas, se ha señalado el aumento de la glucemia y HbA1c, y un ligero incremento de riesgo de desarrollar diabetes mellitus dependiente de la dosis. Sin embargo, el riesgo es bajo en términos absolutos y cuando se compara con la reducción de eventos coronarios^(40,41). En el estudio de Ko y colaboradores, en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de SCA, el tratamiento intensivo con estatinas redujo el riesgo de hospitalización o muerte y no aumentó el riesgo de diabetes respecto al grupo bajo tratamiento estándar⁽⁴²⁾.

Riesgos asociados a niveles muy bajos de C-LDL. Diferentes ensayos clínicos y metaanálisis que incluyeron pacientes estables y con diagnóstico de SCA revelaron la posibilidad de obtener beneficios adicionales en la reducción del riesgo cardiovascular alcanzando niveles más bajos de C-LDL, independientemente del nivel basal^(18,32,33,43). Las estatinas mantuvieron su efica-

cia en pacientes previamente no tratados, cursando un SCA y niveles basales de C-LDL menores a 80 mg/dl^(44,45).

Estos hallazgos fueron contrastados con nueva evidencia respecto al impacto de alcanzar niveles muy bajos de C-LDL con estatinas. El tratamiento intensivo con estatinas no tuvo efecto en la mortalidad de causa no cardiovascular, incluida la mortalidad por cáncer, enfermedad respiratoria o traumatismo aun en pacientes con niveles basales de C-LDL menores a 77 mg/dl, ni habiéndose alcanzado niveles muy bajos de C-LDL⁽³³⁾. En un subestudio del PROVE IT - TIMI 22 no se observaron resultados adversos en pacientes que alcanzaron niveles de C-LDL menores a 40 mg/dl⁽⁴⁶⁾.

Perfil lipídico. Oportunidad. En el curso del SCA se observan modificaciones en los niveles de lípidos plasmáticos caracterizados por descenso del colesterol total (47%), C-LDL (39%), del C-HDL (11%) y aumento de triglicéridos (50%)⁽⁴⁷⁾. Generalmente los niveles lipídicos se mantienen estables durante las primeras 96 horas si bien comienza a

observarse el descenso del C-LDL a las 24 horas del inicio de los síntomas. En ese contexto, la evaluación de la respuesta a las estatinas luego de un SCA debiera diferirse hasta transcurridos al menos dos meses, de forma de evitar considerar como verdaderos descensos transitorios del C-LDL, secundarios al evento coronario agudo. Cuando se realiza una revascularización temprana que limita la injuria miocárdica, el impacto sobre el perfil lipídico es menor^(47,48).

3 - Guías de práctica clínica

En base a la evidencia disponible las guías de práctica clínica señalan:

Perfil lipídico. No se recomienda la realización de un perfil lipídico durante la fase aguda de un evento coronario⁽⁴⁹⁾.

Es razonable realizar un perfil lipídico en pacientes con SCA preferentemente dentro de las primeras 24 horas del inicio de la sintomatología (IIa, C)^(50,51).

Inicio de estatinas. En pacientes con diagnóstico de SCA, el tratamiento con estatinas debe iniciarse antes del alta (I, B)⁽⁵²⁻⁵⁶⁾. Se recomienda comenzarlo lo antes posible y no debe diferirse hasta disponer de un perfil lipídico^(49,57).

Está recomendado iniciar o continuar el tratamiento con estatinas en forma precoz después del ingreso en todos los pacientes con IAM con elevación del segmento ST sin contraindicaciones ni historia de intolerancia independientemente de los valores iniciales de colesterol (I, A)⁽⁵⁵⁾. El tratamiento precoz debe acompañarse de asesoramiento sobre estilo de vida y alimentación saludable e indicaciones para lograr el control de todos los factores de riesgo vascular al alta.

Dosis y elección de la estatina. Los pacientes con SCA deben recibir un tratamiento más intensivo con estatinas⁽⁴⁹⁾.

El tratamiento con estatinas debe administrarse a altas dosis, ya que esto se asocia a beneficios clínicos precoces y sostenidos. Se debe considerar un tratamiento de menor intensidad en los pacientes con riesgo elevado de desarrollar efectos secundarios (ancianos, pacientes con alteraciones hepáticas o renales, efectos secundarios previos o en los que haya riesgo de interacción con otros tratamientos esenciales)⁽⁵⁵⁾.

Si bien no existe consenso para afirmar que los beneficios reportados corresponden a un efecto de clase de las estatinas a altas dosis o son específicos de la atorvastatina, teniendo en cuenta los resultados de los estudios con dosis elevadas de ator-

vastatina⁽¹⁸⁾ y simvastatina⁽¹⁹⁾, los riesgos asociados a la simvastatina a altas dosis y las restricciones de uso⁽⁵⁸⁾, se recomienda la administración de atorvastatina 80 mg/día excepto intolerancia previa^(55,59). En pacientes tratados con estatinas bajo una modalidad diferente previo al ingreso, Rosenblom y colaboradores sugieren cambiar a atorvastatina 80 mg/día a excepción de los pacientes tratados con rosuvastatina 40 mg/día. Esta recomendación se sustenta en los resultados del estudio SATURN⁽⁶⁰⁾, que mostró similar grado de regresión de placa a dosis máximas de ambas estatinas.

Casi la totalidad de las guías de práctica clínica no establecen recomendaciones respecto al mantenimiento del tratamiento con dosis altas de estatina. El Comité de Medicamentos y Terapéutica del Sistema de Salud de Gales sugiere mantener el tratamiento con estatinas a altas dosis por tres meses, revalorar al paciente con nuevo perfil lipídico, y ajustar dosis de acuerdo a los resultados obtenidos y la tolerancia. Pacientes con niveles de colesterol total superior a 190 mg/dl deberían continuar con tratamiento intensivo (II, C)⁽⁵⁹⁾.

Objetivo terapéutico a largo plazo. Se recomienda reducir el C-LDL a < 100 mg/dl (I, C)^(52,56). En pacientes de muy alto riesgo* es razonable alcanzar una concentración de C-LDL menor a 70 mg/dl o una reducción de 50% cuando no se alcanza el objetivo recomendado (IIa, C)^(52,54,55). La guía de práctica clínica del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) no establece de forma explícita valores objetivo de lípidos. Deben además considerarse otras alteraciones lipídicas presentes. En pacientes de muy alto riesgo* que tienen niveles de triglicéridos ≥ 200 mg/dl se recomienda alcanzar un nivel de C-No HDL** menor a 100 mg/dl (IIa, B)⁽⁵²⁾.

Seguimiento. Tras un SCA es aconsejable diferir el primer control lipídico hasta transcurridos dos o tres meses del SCA^(49,61). Se deben controlar los lípidos en sangre cada cuatro a seis semanas para determinar si

*Enfermedad cardiovascular documentada, SCA, IAM, procedimiento de revascularización coronaria u otro, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus con otros factores de riesgo vascular o lesión de órgano diana, enfermedad renal crónica grave (FG < 30 ml/min/1,73 m, estimación del riesgo cardiovascular según SCORE ≥ 10%).

** El C-No HDL se define como la diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol de las HDL, e incluye el colesterol en las LDL, IDL y VLDL.

se alcanzaron los objetivos terapéuticos y ajustar el tratamiento⁽⁵⁴⁾. Logrado el objetivo, es razonable realizar perfil lipídico cada seis a doce meses^(62,50).

No se recomienda la monitorización rutinaria de CK en pacientes asintomáticos tratados con estatinas^(49,63). Los pacientes deben recibir instrucciones precisas sobre los síntomas de alerta (mialgia, fatigabilidad). El riesgo de miopatía puede minimizarse si se identifica a los pacientes vulnerables o se evita la interacción de las estatinas con fármacos específicos⁽⁵⁴⁾ (tabla 5). Frente a la presencia de síntomas se recomienda excluir otras causas y determinar los niveles de CK para definir conducta^(37,49,63).

Para algunos expertos no es necesaria la monitorización de rutina del nivel de transaminasas^(37,49,58,63). Se recomienda medir el nivel de transaminasas antes de iniciar el tratamiento con estatinas y el seguimiento clínico^(49,63). Otros autores proponen un único control a las cuatro a seis semanas si se incrementan las dosis o ante la presencia de síntomas⁽³⁷⁾.

El panel de expertos sobre seguridad del uso de estatinas considera seguro el empleo de estatinas en pacientes portadores de hepatopatía crónica estable, hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica⁽⁶³⁾.

4 - Adherencia al tratamiento. El desafío después del alta

En individuos de alto riesgo vascular la evidencia acumulada muestra los beneficios del control adecuado de los factores de riesgo vascular y el uso de algunos fármacos en particular. Sin embargo, el estudio comparado de las encuestas EUROASPIRE I, II y III mostró que un gran número de pacientes no alcanzan los objetivos terapéuticos respecto a estilo de vida, control de factores de riesgo y utilización de fármacos cardioprotectores⁽⁶⁴⁾. Asimismo, la adherencia a la medicación a largo plazo continúa siendo baja e impacta en la ocurrencia de nuevos eventos. Al cabo de una semana, 25% de los pacientes no adhiere a las recomendaciones y al año menos del 50% refiere el uso continuado de estatinas, bloqueadores beta o antihipertensivos⁽⁶⁵⁾.

En respuesta se han implementado programas de prevención secundaria. Estos programas demostraron mejorar el proceso de atención y disminuir los eventos coronarios y la mortalidad⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾. En particular, el inicio precoz de estatinas durante la internación luego de un SCA redujo la incidencia de eventos⁽⁷⁰⁾.

El Fondo Nacional de Recursos implementó un programa de prevención, integral y multidisciplinario, que comprende educación, acceso gratuito a la medicación y seguimiento sistemático para pacientes revascularizados, en febrero de 2004. A la fecha

se incorporaron más de 4.000 pacientes. El programa permitió mejorar las cifras de presión arterial, los niveles de los lípidos, la cesación del consumo de tabaco y la prescripción y adherencia a medicamentos cardioprotectores. Al año, la proporción de pacientes que alcanzó el objetivo fue 70,3% para presión arterial, 73,2% para C-LDL y logró abstinencia mantenida 60,8% de los fumadores. Se observó además un incremento en el logro de las metas terapéuticas en función del tiempo de permanencia en el programa. La proporción de pacientes a quienes se prescribió estatinas fue de 98,2% y reportaron buena adherencia al tratamiento farmacológico 91,5% de los pacientes al año. El programa fue también eficaz en disminuir la ocurrencia del evento combinado muerte o revascularización en toda la población así como en disminuir la mortalidad global a corto (28 meses) y mediano plazo (cuatro años) en pacientes del subsector público de asistencia. La supervivencia libre del evento combinado a cuatro años fue de 81,2% y 79,3% en el grupo programa y control respectivamente ($HR = 0,83$, $p = 0,028$). La supervivencia en los pacientes del sector público fue de 93,2% y 88,5% en el grupo programa y control ($HR = 0,62$, $p=0,023$)^(71,72). La evidencia disponible justifica la implementación de programas de prevención secundaria a mayor escala así como la incorporación precoz de los pacientes luego de un SCA.

5 - Conclusiones

Las estatinas a través de sus efectos pleiotrópicos modulan rápidamente los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las complicaciones agudas aterotrombóticas en pacientes coronarios⁽³⁰⁾.

La información respecto al inicio precoz de estatinas luego de un SCA es consistente acerca de la reducción de la ocurrencia de angina inestable a corto plazo, no así para mortalidad, IAM o accidente cerebrovascular, si bien existe una tendencia favorable. Por otra parte, los resultados a largo plazo sugieren un beneficio acumulativo⁽²⁹⁾.

El uso de estatinas es seguro en monoterapia aun a altas dosis, sin embargo exige una indicación individualizada considerando la ecuación riesgo-beneficio y el seguimiento sistemático. El inicio durante la internación mejora además la adherencia al tratamiento⁽⁷⁰⁾. El tratamiento intensivo con estatinas fue costo-efectivo en relación al tratamiento a dosis baja en pacientes con diagnóstico de SCA⁽⁴⁹⁾.

De acuerdo a la evidencia disponible parece razonable el tratamiento intensivo y precoz con estatinas durante la internación por un SCA, recomendado en la mayoría de las guías de práctica clínica.

Asimismo está plenamente justificada la implementación de programas de prevención secundaria para mejorar la atención y el pronóstico de los pacientes coronarios luego de un evento agudo.

Bibliografía

1. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323(19):1289-98.
2. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91(10):2528-40.
3. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ 3rd, Jones PH, West MS, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study LCAS). *Am J Cardiol* 1997; 80 (3):278-86.
4. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The Evolving Role of Statins in the Management of Atherosclerosis. *JACC* 2000; 35(1):1-10.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934):1383-9.
6. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 Nov 5; 339(19):1349-57.
7. 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. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335 (14):1001-9.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623-30.
10. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on the risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282(24):2340-6.
11. Simes J, Furberg CD, Braunwald E, Davis BR, Ford I, Tonkin A, et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Eur Heart J* 2002; 23(3):207-15.
12. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97(15):1440-5.
13. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
14. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405-1410.
15. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357(9262):1063-8.
16. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute coronary myocardial infarction and 1-year survival. Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). *JAMA* 2001; 285(4): 430-6.
17. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 287 (23):3087-95.
18. 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(15): 1495-504.
19. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndrome: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292 (11):1307-16.
20. Liem A, Van Boven A, Veeger N, Withagen A, Robles De Medina R, Tiissen J, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002; 23(24):1931-7.
21. Thompson P, Meredith I, Amerena J, Campbell T, Sloman J, Harris P. Effect of pravastatin com-

- pared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. Am Heart J 2004; 148: e2.
22. **Lama A, Vega J.** Uso de estatinas en el SCA . Rev Méd Chile 2008; 136:1083-5.
23. **Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al.** Atorvastatin pre-treatment improves outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49(12): 1272-8.
24. **Di Sciasio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A.** Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE randomized trial. J Am Cardiol 2009; 54(6):558-65.
25. **Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciasio G, et al.** Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation 2004; 110(6):674-8.
26. **Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, et al.** Novel approaches for preventing or limiting events (Naples II) trial: impact of a single high dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2009; 54(23):2157-63.
27. **Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al.** Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 287(24):3215-22.
28. **Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al.** Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006; 295(17):2046-56.
29. **Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al.** Statins for acute coronary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011 Jun 15;(6):CD006870. DOI: 10.1002/14651858.CD006870.pub2.
30. **Angeli F, Rebaldi G, Mazzotta G, Garofoli M, Cerasa MF, Verdecchia P.** Statins in acute coronary syndrome: very early initiation and benefits. Ther Adv Cardiovasc Dis 2012; 6(4):163-74.
31. **Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C.** TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study. Does Lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Am J Cardiol 2004; 93(2):154-8.
32. **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(19):2437-45.
33. **Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al.** Efficacy and safety of more intensive lowering of LDLcholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lancet 2010; 376: 1670-81.
34. **Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al.** Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. Eur Heart Journal 2011; 32(11):1409-15.
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(25): 2788-97.
36. **Bjornsson E, Jacobson EI J, Kalaitzakis E.** Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. J Hepatol 2012; 56(2):374-80.
37. **Mancini JB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al.** Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. Can J Cardiol 2011; 27 (5): 635-62.
38. **Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen E.** Statins and musculoskeletal Conditions, Arthropathies, and injuries. JAMA Intern Med 2013;173(14):1-10. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6184.
39. **Silva M, Mattheus ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al.** Meta-Analysis of drug induced adverse events associated with intensive-dose statins therapy. Clin Ther 2007; 29(2):253-60.
40. **Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al.** Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet 2010; 375(9716): 735-42.
41. **Preiss D, Seshasai SR, MacFadyen JG, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al.** Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011; 305(24):2556-64.

42. **Ko DT, Wijeysundera HC, Jackevicius CA, Yusuf A, Wang J, Tu JV.** Diabetes mellitus and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6(3):315-22. Disponible en: <http://circoutcomes.ahajournals.org>
43. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
44. **Tsai TT, Nallamouthu BK, Mukherjee D, Rubenfire M, Fang J, Chan P, et al.** Effect of statin use in patients with acute coronary syndromes and a serum low-density lipoprotein =80mg/dl. *Am J Cardiol* 2005; 96(11):1491-3.
45. **Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, et al.** Benefit of early statin therapy in patients with acutemyocardial infarction who have extremelylow low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(16):1664-71.
46. **Wiviot SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E.** Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1411-6.
47. **Balci B.** The Modification of Serum Lipids after Acute Coronary Syndrome and Importance in Clinical Practice. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7(4):272-6.
48. **Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS.** Lipid leveals after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(15):1440-45.
49. **National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE).** Lipid modification.Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical Guideline 67, 2008 (reissued 2010).
50. **Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis. Sociedad Uruguaya de Cardiología.** Primer Consenso Nacional de Aterosclerosis. Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis. 2004. Disponible en <http://www.fnr.gub.uy>
51. **O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-Elevation myocardial Infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61 (4):485-510.
52. **Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al.** AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update : A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124(22):2458-73.
53. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (SIGN).** Acute coronary syndromes. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 93). [February 2013]. Disponible en <http://www.sign.ac.uk>
54. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.** Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(10):937. e1-e66.
55. **Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borges MA, et al.** Grupo de Trabajo para el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).Guia de práctica clinica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardioen pacientes con elevacion del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(1):53.e1-e46.
56. **Sociedad Uruguaya de Cardiología, Servicio de Cardiología, Departamento Clínico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR.** Consenso Uruguayo de Síndromes Coronarios Agudos sin elevación del segmento ST. *Rev Urug Cardiol* 2009; 24(3): 208-267.
57. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction.Clinical Guideline 48. Disponible en <http://www.nice.org.uk>
58. **FDA Drug Safety Communication.** New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. Disponible en <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm256581.htm>.
59. **Aneurin Bevan Health Board.** ABHB Medicines and Therapeutics Committee, NHS Wales,2012. The Use of High Intensity Statins for Acute Coronary Syndrome (ACS). Disponible en <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/814/HighIntensityStatinForACSABHBprotocol%5BFeb2012%5D.pdf>
60. **Nichols SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman J, Erbel RM, Libby P, et al.** Effect of two intensive statin regimens om progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(22):2078-87.
61. **Rosenson RS.** Myocardial Injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(3):933-40.
62. **National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Evaluation, and Treat-**

- ment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Circulation 2002; 106(25):3143-421.
63. **McKenney J.** The Report of the National Lipid Association Statin Safety Task Force. Am J Cardiol 2006;97:Supplement
64. **Kotseva K, Wood D, De Backer G, Pyörälä K, Keil U.** On behalf of EUROASPIRE study Group Cardiovascular Prevention Guidelines-the clinical reality:a comparison of EUROASPIRE I,II and III surveys in 8 European countries. Lancet 2009;372 (9667): 929-40.
65. **Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS.** Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation 2009; 119: 3028-35.
66. **Murchie P, Campbell NC, Ritchie L, Simpson J, Tahin J.** Secondary Prevention Clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomized controlled trial in primary care. BMJ 2003; 326:1-6
67. **Wood DA, Kotseva K, Cannolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, et al.** Nurse-coordinated multidisciplinary family-based cardiovascular disease prevention program (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease:A paired Cluster -randomized controlled trial. Lancet 2008; 371(9629):1999-2012.
68. **Moreno MA, Ibáñez P, Ciria C, Pizarro A, Rodriguez, Suárez C.** Impact of comprehensive and intensive treatment of risk factors concerning cardiovascular mortality in secondary prevention: MIRVAS Study. Rev Esp Cardiol 2011;64(3):179-85.
69. **Clark AM, Hartling I, Vandermeer B, McAlister FA.** Meta-analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Disease. Ann Intern Med 2005;143(9):659-72.
70. **Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch J.** Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). Am J Cardiol 2001;87(7):819-22.
71. **Gambogi R, Baldizzoni M, Albornoz H, Ketzoian C, Cabrera M, Saona G, et al.** Prevención Secundaria en pacientes revascularizados coronarios en Uruguay: descripción de un programa,evaluación del control de los factores de riesgo y efecto en la mortalidad. Clin Invest Arterioscler 2010; 22(2): 59-69.
72. **Gambogi R, Baldizzoni M, Saona G, Niggemeyer A, Wald I, Nigro SE, et al.** Efectividad de un Programa de Prevención Secundaria Cardiovascular. Rev Med Urug 2013; 29(2):74-84. Disponible en <http://www.rmu.org.uy/>