

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



Informe Final de la Tesis de Graduación

**”Estatinas para prevención primaria de eventos cardiovasculares y
cerebrovasculares en pacientes diabéticos con dislipidemia en el Hospital
Nacional Rosales”**

Presentado por:

Dra. Andrea María Pimentel Campos
Dr. Gerson Abel Abrego Díaz

Para Optar al Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Asesor de Tesis:

Dr. Mynor Ulises Martínez Sosa

SAN SALVADOR, DICIEMBRE 2015

INDICE

RESUMEN DEL PROYECTO	3
INTRODUCCIÓN	4
ESTATINAS Y SU INDICACIÓN.....	4
Estatinas en prevención primaria.....	4
RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LAS ESTATINAS.....	5
USO DE ESTATINAS EN DIABETES.....	6
USO HABITUAL DE LAS ESTATINAS.....	6
MATERIALES Y MÉTODOS	9
TIPO DE DISEÑO	9
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS A INCLUIR	9
Criterios de inclusión	9
METODOLOGÍA	9
Tamaño de la muestra y muestreo.....	9
Método de recogida de datos.....	10
Variables.....	10
Entrada y gestión informática de datos.....	11
Estrategia de análisis.....	11
Estadística.....	11
RESULTADOS	12
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	12
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	12
USO DE ESTATINAS	13
Frecuencia de uso.....	13
Medicamentos indicados	13
DISCUSIÓN	16
REFERENCIAS	19

RESUMEN DEL PROYECTO

Estudios recientes han mostrado utilidad de las Estatinas en la enfermedad cardiovascular, principalmente en prevención secundaria, y también en la profilaxis primaria en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Objetivos: Primario: Conocer el patrón de indicación y uso más frecuente de estatinas como prevención primaria en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y dislipidemia en el Hospital Nacional Rosales.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de una serie de casos de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemicos, sin antecedentes de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, que se encontraban siendo controlados, en la consulta externa de endocrinología en el Hospital Nacional Rosales en el periodo de de Enero a Diciembre del año 2012

Resultados: Se encontró un total de 110 pacientes, de los cuales 84 eran mujeres (76.4%) y 26 hombres, con una relación femenino/masculino de 3.2:1. Con una mediana de edad de 61 años con una mínima de edad de 23 años hasta máxima de 103 años. De los 110 pacientes diabéticos y dislipidemicos, 109 (99.1%) eran hipercolesterolemicos, 1 solo era hipertrigliceridemico. De los hipercolesterolemicos 26 eran mixtos con hipertrigliceridemia. Se identificó el uso de estatinas en 39 pacientes (35.45%). La estatina más indicada fue la simvastatina, y atorvastatina.

Conclusión:

El uso de estatinas en profilaxis primaria en pacientes con DM tipo 2 tiene un bajo porcentaje de uso respecto a las recomendaciones internacionales.

INTRODUCCIÓN

ESTATINAS Y SU INDICACIÓN.

Las “estatinas” pertenecen a la familia de fármacos inhibidoras de la hydroxy methyl glutaryl-coenzyme A reductasa que, desde estudios realizados en los años 90, han mostrado que reducen los niveles de lípidos de la siguiente manera: las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) en un 31% a 38%, los triglicéridos de un 13 a 19%, el colesterol total en un 28% y elevan el nivel de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un 5%¹ por lo que han sido los medicamentos de primera línea del manejo de la dislipidemia. Previenen, estabilizan e inducen la regresión de aterosclerosis. Las estatinas tienen una evidencia extensa que apoya el uso de reducir el riesgo de eventos aterotromboticos².

Esta reconocido que los niveles elevados de LDL-c se asocian con un aumento del riesgo de una serie de enfermedades vasculares, principalmente cardiovasculares pero también accidentes cerebrovasculares, por lo que resultaba lógico hipotetizar que estos fármacos serían beneficiosos para prevenir la recurrencia en personas con infartos o ACV previos (“prevención secundaria”)^{3,4}.

De hecho, los resultados obtenidos han mostrado que el uso de estatinas reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres (riesgo relativo [RR], 0.81 [95% CI, 0.74-0.89]) y hombre (RR, 0.82 [95% CI, 0.78-0.85]⁵ y reduce en un 21% en mortalidad por todas las causas (95% CI, 14%-28%). La reducción del riesgo en personas de más de 65 años (32%; 95% CI, 23%-39%) y en personas más jóvenes de 65 años (31 %; 95% CI, 24%-36%)^{2,6}.

ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA.

Con respecto a la prevención primaria, hay tres grandes meta-análisis que han sido publicados a la fecha: el primero en el 2009 que mostraba una reducción significativa en la mortalidad por 12% (odds ratio [OR]: 0.88, IC 95%: 0.81–

0.96) por 4 años. Al hacer análisis de subgrupos y retirar a los pacientes con antecedentes de problemas cardíacos se mantenía una reducción del 13% en todas las causas de mortalidad (OR: 0.87, IC 95%:0.78–0.97), y al excluir el estudio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial,) el resultado fue de una reducción de la mortalidad de un 11% (OR: 0.89, IC 95%0.81–0.97).

Dos meta-análisis subsecuentes realizados por Ray et al en 2010 y por el Grupo Cochrane in 2011 mostrando iguales resultados de reducción en la mortalidad en prevención primaria (9% y 17%, respectivamente). Al interpretar los 3 meta-análisis juntos, hay una evidencia que la terapia con estatina reduce una reducción del riesgo relativo de todas las causas de mortalidad en 10% al 15%.

En el meta-análisis hecho por Brugts et al y el Grupo Cochrane hubo una reducción de cerca de un 30% de eventos coronarios mayores, 20% en reducción de eventos cerebrales mayores, 44% en infartos al miocardio no fatales y 33% en revascularizaciones. Por lo que las guías apoyan el uso de las estatinas en prevención secundaria y de forma selectiva en prevención primaria en aquellos con factores de riesgo².

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LAS ESTATINAS.

En mayo de 2001, el Panel para el Tratamiento de Adultos III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (National Cholesterol Education Program -NCEP-) emitió recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia, que representa un avance importante en la determinación del riesgo. Las precedieron las del ATP I (1988), que señalaban la estrategia para la prevención primaria de la EC en personas con niveles elevados de colesterol LDL (c-LDL) >160 mg/dl o niveles moderadamente elevados: 130-159 mg/dl, pero asociado a dos factores de riesgo coronario; y las del ATP II (1993), que además de las pautas anteriores define la importancia de disminuir el valor del c-LDL a menos de 100 mg/dl en

pacientes con EC conocida, es decir prevención secundaria^{7,8}. Luego de las recomendaciones del ATP II, se conocieron los resultados de ensayos a gran escala con inhibidores de la 3- hidroxil-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas)^{9,10}.

USO DE ESTATINAS EN DIABETES.

Para la prevención primaria en pacientes con diabetes sin enfermedad cardiovascular establecida, la terapia con estatinas podría reducir los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, pero no todas las causas de mortalidad.

El National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII) reportan que la diabetes es un alto factor de riesgo de cardiopatía coronaria. Mientras tanto, el ATP III recomienda también el inicio del tratamiento farmacológico para los pacientes con un equivalente de riesgo de CHD (la presencia de diabetes) o múltiples factores de riesgo con un riesgo de Framingham 10 años de CHD de >20% y una concentración de LDL-C de ≥ 130 mg /dl.^{11, 12, 13, 14}.

Una revisión sistemática mostro que hay una reducción del riesgo de ocurrencia de primera vez de un evento cardiovascular o cerebrovascular (RR 0.75, IC 95% 0.67–0.85), accidente cerebrovascular fatal/no-fatal (RR 0.69, IC 95% 0.51–0.92) e infarto del miocardio fatal/no-fatal (RR 0.70, IC 95% 0.54–0.90) y una reducción del RR no significativo en todas las causas de muerte (RR 0.84, IC 95% 0.65–1.09)^{15, 16, 17, 18}.

USO HABITUAL DE LAS ESTATINAS.

El consumo de estatinas, medido tal como se define dosis diarias (DDD) por 1.000 habitantes y día, ha ido en aumento notablemente en Europa y EE.UU.⁵.

Sin embargo, hay diferencias regionales importantes y persistentes en el consumo de estatinas en Europa, principalmente es mayor en países nórdicos¹⁹.

Lo ideal sería que las variaciones geográficas de consumo de estatinas deben reflejar las variaciones en el tamaño de la población elegible para dicha terapia ¹³, según lo definido por las directrices. Sin embargo, de acuerdo con estudios descriptivos, la presencia de enfermedad cardiovascular morbilidad y factores de riesgo aumentaron con la prescripción para prevención secundaria respecto a la terapia preventiva en pacientes asintomáticos con dislipidemia.

Aún estudios de prevención primaria indican que un mayor número de personas recibieron estatinas para dicha estrategia más que para prevención secundaria ²⁰

Además, los usuarios de estatinas en prevención primaria parecen ser tratados con mayor intensidad, como se refleja en el logro más alto de colesterol total (TC) objetivos entre los usuarios de estatinas²¹. El éxito en el logro de la meta de TC podría, sin embargo, ser influenciado por el uso de dosis más altas de estatinas y / o continuidad de uso²².

Algunos factores de riesgo cada vez más frecuentes con aumento de la edad, incluyendo la obesidad, la diabetes y la hipertensión. Sin embargo, el impacto que el colesterol total o LDL-C tiene sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular se ha demostrado a través del Cholesterol Education Program; brindando las guías para el estado de manejo del LDL-C, orientando que se debería reducir a un objetivo de 130mg /dl en pacientes con al menos 2 factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria y con un objetivo de 100 mg /dl en pacientes con enfermedad coronaria o de diabetes tipo 2 ^{15,23,24}.

El número de personas adultos mayores en los Estados Unidos con dislipidemia se estima en 21,8 millones, y un poco más de la mitad de estos pacientes pueden ser considerados de alto riesgo cardiovascular ¹⁶.

Siendo el Hospital Nacional Rosales el centro de referencia, y donde se tiene en control un alto número de población diabética con dislipidemia, es necesario conocer cómo se indican las estatinas en prevención primaria.

Para eso, los autores nos planteamos el presente estudio con el objetivo general de Conocer el patrón de indicación y uso más frecuente de estatinas como prevención primaria en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y dislipidemia; y como objetivos secundarios: Conocer las indicaciones de estatinas como prevención primaria en pacientes diabéticos y dislipidemicos y evaluar la adherencia del paciente al medicamento.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE DISEÑO

El estudio a desarrollar será de tipo cruzado seccional (transversal). Con base de fuentes documentales.

SELECCIÓN DE LOS SUJETOS A INCLUIR

Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y dislipidemia, de la consulta externa de Medicina Interna o de Endocrinología del Hospital Nacional Rosales, en el período de 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2012.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y dislipidemia, de la consulta externa de Medicina Interna o de Endocrinología del HNR.
- Atendidos en consulta externa de Medicina Interna o de Endocrinología en el período de 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2012.

Criterios de Exclusión

- Paciente con antecedente de diagnóstico y/o tratamiento de Infarto al Miocardio.

METODOLOGÍA

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO

Se solicitara a ESDOMED listado de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, atendidos en consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología en el periodo establecido del estudio.

A partir de dicho listado, se hará un muestreo aleatorio de los pacientes a incluir a completar el tamaño de la muestra. Todos los pacientes se numeraran en la lista del 1 al 9, y se incluirá al número 9.

Luego serán solicitados los expedientes completos identificados a ESDOMED para su revisión y extracción de información, en base a instrumento de recolección de datos.

MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Los investigadores revisaran los expedientes clínicos de pacientes con criterios de inclusión y extraerán los datos clínicos identificados como variables del estudio previamente establecidos y serán pasados a un Formulario de Recolección de datos (FRD) elaborado para tal fin.

VARIABLES.

Las variables a identificar y extraer serán:

Variables socio-demográficas.

1. Número de expediente.
2. Edad

Variables clínicas.

3. Diagnóstico Clínico (confirmación del criterio de inclusión)
4. Otras enfermedades asociadas
5. Estatina indicada, sí o no
6. Dosis
7. Tiempo de Uso de Estatina

Variables de resultado.

8. Niveles de LDL
9. Niveles de HDL
10. Adherencia o no.
11. Causa de suspensión de estatinas

ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE DATOS

Los datos obtenidos en los FRD se vaciaran en una base de datos digital en Excel. Y luego serán procesados en el software estadístico SPSS versión 17.0. La tabulación de datos estará a cargo de los investigadores.

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

A partir de dichas tabulaciones se realizara el análisis de datos.

ESTADÍSTICA

Tamaño de la muestra

Utilizando la fórmula para estimar una proporción:

$$N= [DEFF*Np(1-p)]/[(d^2 /Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1)+p*(1-p)]$$

Utilizando una población finita de 3,000 diabéticos, y con límites de confianza del 5% y distribución de la respuesta de un 50%, se obtiene una muestra de 341 pacientes.

El presente estudio fue sometido a evaluación ética previo su desarrollo al Comité de Ética de investigación del Hospital Nacional Rosales.

RESULTADOS

De los 341 pacientes identificados en la población diabética controlada en la consulta Externa del HNR de endocrinología, se encontró un total de 165 pacientes diabéticos que tenían exámenes de laboratorio midiendo colesterol y triglicéridos. De estos, 110 pacientes tenían valor que los caracterizaba como dislipidemicos y que cumplían con los criterios de inclusión del estudio.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.

Se encontraron 84 mujeres (76.4%) y 26 hombres, con una relación femenino/masculino de 3.2:1.

Con una mediana de edad de 61 años con una mínima de edad de 23 años hasta máxima de 103 años.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

De los 110 pacientes diabéticos y dislipidemicos, 109 (99.1%) eran hipercolesterolemicos, 1 solo era hipertrigliceridemico. De los hipercolesterolemicos 26 eran mixtos con hipertrigliceridemia.

Estos pacientes diabéticos, 73 de los pacientes, ya tenían alguna complicación derivada de la Diabetes Mellitus de la siguiente manera, ver tabla 1.

COMPLICACIONES	FRECUENCIA
Hipertensión Arterial	42
Cardiopatía	17
Daño Renal	23
Obesidad	15
Retinopatía Diabética	2
Pie diabético	1
Hígado Graso	1

Tabla 1. Complicaciones debidas a Diabetes Mellitus.

De los 42 pacientes hipertensos, 23 tenían además otra comorbilidad, desglosada de la siguiente manera: 8 pacientes con una cardiopatía, 11 con Insuficiencia Renal Crónica, y 4 con obesidad.

Además, 21 pacientes tenían comorbilidades, o patologías no relacionadas a la diabetes mellitus de la siguiente manera, ver tabla 2:

Comorbilidades o Patologías no relacionadas	Frecuencia
Hipotiroidismo	6
Bocio multinodular	5
Asma	3
Hipertiroidismo	1
Artrosis	1
Nódulo tiroideo	1
EPOC	1
Hipertensión Pulmonar	1
Osteoartritis	1
SIDA	1

Tabla 2. Comorbilidades o Patologías no relacionadas con Diabetes Mellitus. (EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

USO DE ESTATINAS

FRECUENCIA DE USO. De entre los 110 pacientes dislipidemicos y diabéticos, se identificó la indicación de estatinas en 39 pacientes, dando un 35.45%.

MEDICAMENTOS INDICADOS.

La indicación se delimitaba a simvastatina y atorvastatina, con la siguiente distribución de medicamentos:

31 tenían indicado simvastatina, con dosis variadas, siendo la dosis más frecuentemente identificada la de 20 mg diarios en 21 pacientes, ver tabla 3.

Dosis de simvastatina	Número total de pacientes	Valores de LDL cuando indicado			
		<110 mg/dl	111-129 mg/dl	>130 mg/dl	Sin datos
10 mg	7	1	1	2	3
20 mg	21	2	2	7	10
40 mg	2	1	0	1	0
Sin dosis	1	0	0	0	1

Tabla 3. Frecuencia de pacientes según dosis de simvastatina y valores de LDL al momento de la indicación.

La distribución para las dosis en los 8 pacientes que tenían indicado atorvastatina, la dosis más frecuente fue de 10 mg en 5 pacientes, ver tabla 4.

Dosis de atorvastatina	Número total de pacientes	Valores de LDL cuando indicado			
		<110 mg/dl	111-129 mg/dl	>130 mg/dl	Sin datos
10 mg	5	0	0	3	2
20 mg	1	0	1	0	0
40 mg	1	0	0	1	0
80 mg	1	1	0	0	0

Tabla 4. Frecuencia de pacientes según dosis de atorvastatina y valores de LDL al momento de la indicación.

En 65 pacientes (59.09%) no habían exámenes de LDL previa la indicación de la estatina. De los 45 pacientes con datos previos a la indicación del medicamento: 20 pacientes tenían exámenes con LDL >130 mg/dl. De estos 20 pacientes, 9 tenían indicado simvastatina, 4 tenían indicado atorvastatina, y 7 no tenían indicado ningún medicamento antilipemiente. Ver tabla 3.

Observando al grupo de pacientes que pacientes tenían indicada simvastatina, encontramos 31 pacientes. De estos 31, 9 tenían LDL >130 mg/dl.

En el grupo total, 8 pacientes tenían indicado atorvastatina, y de estos 4 tenían LDL > 130 mg/dl, ver tabla 4.

Según el tiempo de uso de ambas estatinas, en meses, tenemos lo siguiente, ver tabla 5.

Meses de uso	Pacientes con Simvastatina	Pacientes con Atorvastatina
Sin datos	3	0
2	1	0
3	2	2
6	17	2
12	1	1
24	7	2
72	1	0
120	0	1

Tabla 5. Meses de uso de las estatinas.

Eficacia

No se pudo evaluar eficacia por carecer de los datos iniciales de LDL. De los 9 pacientes con simvastatina con LDL > 130mg/dl al inicio de la terapéutica, 2 bajaron sus niveles y de los 4 pacientes con atorvastatina, 3 bajaron sus niveles.

DISCUSIÓN

En general los autores podemos decir que se pudo observar el patrón de uso de las estatinas como prevención primaria de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en el Hospital Nacional Rosales. Aunque tuvimos muchas limitantes, iniciando desde la identificación de los pacientes diabéticos, sobre todo en el área de Medicina Interna, lo que nos obligó a no incluir esta población en el estudio a pesar de haber sido planificado de hacerlo. Y aun en los pacientes controlados en endocrinología, se encontró el problema de tener diagnósticos diferentes, como trastornos de la tiroides y otros. Luego la siguiente dificultad fue el no encontrar datos de monitoreo de los lípidos en los expedientes de estos pacientes diabéticos, por lo que tampoco podemos decir que estamos visualizando el comportamiento general de dicho manejo.

Destaca el hecho que el 59.09% de la población no tenía evaluación del cLDL, elemento importante para estratificación de riesgo, no solo en la población en general, sino con mayor énfasis en la población con DM tipo 2. El estudio no tenía un diseño que permitiera analizar la causalidad de este hallazgo con mayor profundidad.

Como lo recomienda el ATP III, en pacientes con un riesgo de Framingham a 10 años de CHD de > 20%), una concentración de LDL-C de ≥ 130 mg / dl y riesgo de CHD incluida la presencia de diabetes, son indicaciones precisas para el inicio de estatinas^{23,24,25} y su uso en prevención primaria va en aumento en países desarrollados⁶.

Así como las indicaciones previamente establecidas el uso de estatinas en otras poblaciones, como en obesos, reflejan un creciente aumento, al igual que la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y de DM tipo 2 en países en vías de desarrollo; se esperaría que el uso de estatinas debería ir en aumento en nuestra población; sin embargo se refleja que dicha población de riesgo tiene un bajo porcentaje de cobertura y/o consumo de dichos

medicamentos , con solo un 35.45% del total de sujetos identificados. Aunque este hallazgo tampoco pudo ser analizado a profundidad, se puede inferir que esto podría ser explicado por variables que la realidad nos ha mostrado : 1.Falta de medicamentos, que usualmente es debido a desabastecimiento en la institución ; 2. Mal apego al tratamiento una vez indicados, situación que no es posible monitorizar y que se depende exclusivamente de la versión del paciente y/o su familiar ; 3. Ausencia a presentarse a sus controles regulares lo que hace imposible el monitoreo y el reforzamiento al consumo regular de dichos medicamentos; 4. Falta de insumos de laboratorio para el monitoreo y diagnóstico de Dislipidemia, en esta y otras poblaciones. Variables que son apegadas a la realidad de nuestro país y que no han sido el objetivo del presente estudio.

Un 33% de la población total de estudio tenía una complicación añadida de origen vascular a su patología de base, considerándose secundarias a la misma, lo que implica el aspecto de profilaxis secundaria, que al igual que la primaria destaca su escasa aplicación, respecto al uso de estatinas.

El factor de atención medica desde el punto de vista de que especialidad (Medicina interna y/o endocrinología) es la que en mayor parte se encarga de la atención y la consecuente prescripción de estatinas en esta población es otra variable que influye en los resultados y que no ha sido objetivo del presente estudio. Destaca mencionarse que la mayor parte de esta población es vista en su primera visita a este centro hospitalario por la consulta externa de medicina interna, está en un buen porcentaje es atendida por personal médico en formación de su especialidad, que de alguna manera podría crear la heterogeneidad de aplicación de las guías internacionales. La población atendida en la consulta externa de endocrinología, que si bien un porcentaje está a cargo de personal médico en entrenamiento, este personal ya cuenta con una especialidad en medicina interna y una mayor pericia en el tratamiento de

estos pacientes. Lo anterior hace pertinente la evaluación de dichas variables en otro estudio de características prospectivas para mayor control de dichas variables.

Los datos encontrados se ven influenciados por la pérdida de información en el expediente; por la modalidad de atención dada a estos pacientes por las especialidades involucradas y los insumos hospitalarios , que de alguna manera tienen un peso en cuanto a prescripción y monitoreo de estatinas y cLDL respectivamente. Si bien los resultados están lejos de reflejar la verdadera realidad de la aplicación de profilaxis primaria con estatinas a pacientes con DM tipo 2 se deben tomar como una señal de alerta y debe incentivar a estudiar de una manera más controlada (Estudio prospectivo) dicha práctica.

Por lo que podemos concluir que en el HNR, el uso de estatinas en profilaxis primaria en pacientes con DM tipo 2 tiene un bajo porcentaje de uso respecto a las recomendaciones internacionales; sin embargo dichos datos dependen de variables no controladas en el presente estudio.

Resulta de gran importancia estudiar la práctica de prescripción de manera comparativa entre el personal médico de medicina interna y endocrinología en una población más amplia; controlando esta y otras variables para disminuir su sesgo en las conclusiones.

REFERENCIAS

-
- ¹ No authors listed. Comparative efficacy and safety of pravastatin and cholestyramine alone and combined in patients with hypercholesterolemia. Pravastatin Multicenter Study Group II. *Arch Intern Med.* 1993 Jun 14;153(11):1321-9.
- ² Joshi PH, Chaudhari S, Blaha MJ, Jones SR, Martin SS, Post WS, Cannon CP, Fonarow GC, Wong ND, Amsterdam E, Hirshfeld JW, Blumenthal RS. A point-by-point response to recent arguments against the use of statins in primary prevention: this statement is endorsed by the American Society for Preventive Cardiology. *Clin Cardiol.* 2012;35(7):404-9. doi: 10.1002/clc.22016. Epub 2012 Jun 6.
- ³ La Rosa DC, He J, Vupputuri S. Effect on Statins on Risk of Coronary Disease. A meta analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-6.
- ⁴ Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, et al. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2012; 162: 1395-400
- ⁵ Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012 Jun 25;172(12):909-19. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2145.
- ⁶ Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: well results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 2012
- ⁷ Betteridge DJ. The current management of diabetic dyslipidemia. *Acta Diabetologica* 2011; 38 Suppl. 1: 15-9
- ⁸ The Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National- Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). *JAMA* 2011; 285: 2486-97
- ⁹ Vaccaro O, Stamler J, Neaton JD. Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trail (MRFIT). *Int J Epidemiol* 2008; 27: 636-41
- ¹⁰ Chief Pharmacist's Office. Top 30 drug expenditure items in the Hospital Authority (April–December 2002). Hong Kong: Hospital Authority, 2012
- ¹¹ Diabetes Care, Robert H. Knopp, MD, Michael D'emden, MD, Johan G. Smilde, MD. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes, 2006.

-
- ¹² Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S, Statins for the primary prevention of cardiovascular disease, 2013.
- ¹³ Y.- H. Chen, B. Feng, Z.- W. Chen. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Diabetic Patients without Established Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis, 2011.
- ¹⁴ Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 339: 229-34
- ¹⁵ de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary Prevention of Major Cardiovascular and Cerebrovascular Events with Statins in Diabetic Patients A Meta-Analysis. *Drugs* 2012; 72 (18): 2365-2373
- ¹⁶ Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative - Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2012; 364: 685-96
- ¹⁷ Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications. 22. Massing MW, Foley KA, Seuta CA, et al. Trends in lipid management of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program patients with coronary artery disease: has diabetes received the attention it Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2012; 110: 227-39
deserves? *Diabetes Care* 2003; 26: 991-7
- ¹⁸ Tomkin GH. Targets for intervention in dyslipidemia in diabetes. *Diabetes Care* 2012 Feb; 31 Suppl. 2: S241-8
- ¹⁹ Department of Health. Health statistics: vital statistics, 2011. Hong Kong: Department of Health, 2003 [online]. Available from <http://www.info.gov.hk/dh/useful/index.htm>
- ²⁰ Department of Health. Health statistics: number of deaths by leading causes of death by sex and age group, 2003. Hong Kong: Department of Health, 2003
- ²¹ Janus ED, Wat NMS, Lam KSL, et al. The prevalence of diabetes association with cardiovascular risk factor and implications of diagnostic criteria in a 1996 community-based population study in Hong Kong. *Diabet Med* 2000.
- ²² World Health Organization and International Diabetes Federation. Diabetes action now: Initiative of the WHO Chen Z, Peto R, Collins R, et al. Serum cholesterol concentration and coronary disease 303: 276-82.
- ²³ Grover SA, Coupal L, Zowall H, et al. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes: who should be treated. *Circulation* 2010; 102: 722-7
- ²⁴ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes*. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, *Care* 2009; 27: S15-35