

## ADHERENCIA A LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

EMILIANO ROSSI<sup>1, 2</sup>, GASTÓN PERMAN<sup>1, 3</sup>, HERNÁN MICHELANGELO<sup>1, 3</sup>, CLAUDIA B. ALONZO<sup>3</sup>, LAURA BRESCACIN<sup>3</sup>, KARIN S. KOPITOWSKI<sup>4</sup>, JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA<sup>2</sup><sup>1</sup>Plan de Salud, <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, <sup>3</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>4</sup>Servicio de Medicina Familiar, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Se comparó la adherencia a la prevención secundaria de enfermedad coronaria mediante el uso indicado de fármacos de probada eficacia, al momento del egreso hospitalario y a 3 años de seguimiento, en una cohorte de pacientes afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 125 pacientes menores de 80 años de edad, afiliados a una red integrada de salud, con internación por síndrome coronario agudo. En el análisis se utilizó el test de McNemar. La edad media de los participantes fue 63.7 años (DS 10.08) y el 65.6% (IC95% 56.6-73.9) fue de sexo masculino. El 76.8% (IC95% 68.4-83.9) presentó como evento calificador un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. El tiempo de seguimiento promedio fue 2.94 años (DS 0.25). Se observó que el uso de drogas de probada eficacia en la prevención secundaria de enfermedad coronaria descendió entre el momento del egreso hospitalario y los 3 años de seguimiento: antiagregantes de 97.6 a 88.0% ( $p = 0.012$ ); beta-bloqueantes de 94.4 a 84.8% ( $p = 0.021$ ); estatinas 91.2 a 83.7% ( $p = 0.035$ ). Uso combinado de antiagregantes, betabloqueantes y estatinas de 86.4 a 66.3% ( $p < 0.0001$ ). Es necesario estudiar las causas de la disminución de la adherencia a drogas cardioprotectoras a largo plazo.

**Palabras clave:** prevención secundaria, enfermedad coronaria, adherencia a medicamentos

**Abstract** *Medication adherence to secondary prevention for coronary artery disease.* We compared the use of evidence-based secondary prevention drugs for coronary artery disease at hospital discharge and 3 years of follow-up in a group of patients associated to an integrated network of health services. We conducted a retrospective group study that included 125 patients under 80 years of age who were hospitalized for acute coronary syndrome. McNemar's test was used to compare values at baseline and 3 years. The mean age of participants was 63.7 years (SD  $\pm$  10.08) and 65.6% (95% CI 56.6-73.9) of male sex. The average follow-up time was 2.94 years (SD  $\pm$  0.25). The use of secondary prevention drugs for coronary heart disease decreased at 3 years of follow-up: anti-platelet 97.6 to 88.0% ( $p = 0.012$ ), beta-blockers 94.4 to 84.8% ( $p = 0.021$ ) and statins 91.2 to 83.7% ( $p = 0.035$ ). Patients medicated with a combination of anti-platelet, beta blockers and statins showed a decrease from 86.4 to 66.3% ( $p < 0.0001$ ). It is necessary to study the causes for the decreased adherence to long-term cardio-protective drugs.

**Key words:** secondary prevention, coronary artery disease, medication adherence

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo. Y, pese a que la gran mayoría son prevenibles, su prevalencia continúa en aumento fundamentalmente porque la aplicación de medidas de prevención es insuficiente. Se estima que durante el 2008 hubo 17.3 millones de muertes cardiovasculares a nivel global, de las cuales más del 80% ocurrieron en los países de bajos y medios ingresos, mientras que en los de altos ingresos se observó una tendencia a la disminución de la mortalidad cardiovascular durante las últimas dos décadas, atribuible a medidas poblacio-

nales de prevención primaria y estrategias terapéuticas individuales<sup>1-5</sup>.

La eficacia de los antiagregantes, los beta-bloqueantes, las estatinas y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina en la prevención secundaria de enfermedad coronaria ha sido demostrada en numerosos ensayos clínicos randomizados<sup>6-12</sup>. Por lo que las principales sociedades científicas los han incorporado a las recomendaciones de sus guías de práctica clínica y han puesto énfasis en el desarrollo de programas para promover su prescripción durante la hospitalización por síndromes coronarios agudos<sup>13-16</sup>. Sin embargo, los programas deben continuar más allá de la hospitalización e involucrar el seguimiento ambulatorio para alcanzar el beneficio completo de estas terapias basadas en la evidencia y mejorar los resultados cardiovasculares<sup>17</sup>.

Recibido: 12-VIII-2013

Aceptado: 6-III-2014

**Dirección postal:** Emiliano Rossi, Perón 4253, 1199 Buenos Aires, Argentina

e-mail: emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar

El presente trabajo forma parte de un análisis de situación basal previo al inicio de un programa de prevención secundaria cardiovascular realizado en nuestro medio<sup>18</sup>.

El objetivo principal de este estudio es comparar la prevalencia de uso de fármacos de probada eficacia en la prevención secundaria de enfermedad coronaria al momento del egreso hospitalario y a 3 años de seguimiento en una cohorte de pacientes de una red integrada de salud.

El objetivo secundario es describir las dosis utilizadas de estos fármacos cardioprotectores a los 3 años mediante el empleo de la Dosis Diaria Definida (DDD).

## Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyeron en forma consecutiva a afiliados del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires internados por síndrome coronario agudo durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo y el 30 de noviembre de 2006.

La información del inicio de seguimiento fue obtenida de una base de datos primaria y prospectiva de internaciones por síndrome coronario agudo. Los datos de fin de seguimiento provinieron de entrevistas estructuradas que incluían examen físico y determinaciones de laboratorio, realizadas a los pacientes a 3 años de su egreso hospitalario.

Criterios de elegibilidad: pacientes menores de 80 años de edad, afiliados de la red de atención médica del Hospital Italiano, internados por síndrome coronario agudo (con o sin elevación del segmento ST). Se excluyeron pacientes con: síndrome demencial avanzado, expectativa de vida menor a 1 año, limitación marcada en su capacidad funcional (postración) y enrolamiento en protocolos de investigación farmacológica con intervenciones terapéuticas posteriores a los 30 días del evento.

Se evaluó la prevalencia de uso de fármacos de probada eficacia en la prevención secundaria de enfermedad coronaria al momento del egreso hospitalario y a los 3 años de seguimiento.

Se consideró a todos los pacientes que tenían indicación de recibir antiagregación plaquetaria (aspirina, clopidogrel o ambos), beta-bloqueantes, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)<sup>13</sup>.

Se describieron las dosis usadas de cada grupo de fármacos de primera línea mediante el empleo de la DDD. La DDD es la dosis diaria promedio de un fármaco utilizado para su indicación principal en adultos. Esta medida tiene las ventajas de permitir realizar comparaciones entre poblaciones y considerar la utilización de grupos completos de fármacos en lugar de principios activos en forma aislada<sup>19, 20</sup>.

Se definió al control inadecuado de factores de riesgo cardiovascular al momento de la entrevista de fin de seguimiento de la siguiente forma:

**Tabaquismo:** se consideró tabaquista activo a aquel que hubiere consumido aunque sea un cigarrillo durante el último año.

**Sedentarismo:** se consideró sedentario a todo paciente que no hubiere realizado actividad física aeróbica de moderada intensidad durante al menos 30 minutos, 3 o más días por semana, en forma regular durante los 6 meses previos.

**Sobrepeso u obesidad:** se consideró sobrepeso al índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad al IMC igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Presión arterial no controlada:** si el paciente presentaba un promedio de 3 mediciones con valor igual o mayor a 140 mm Hg de presión arterial sistólica y/o 90 mm Hg de presión arterial diastólica. En caso de diabetes o insuficiencia renal crónica se consideraron valores iguales o mayores a 130 y/o 80 mm Hg respectivamente. Para las mediciones se utilizó tensiómetros digitales OMRON modelo HEM-431.

**Colesterol no controlado:** si presentaba un valor de c-LDL igual o mayor a 100 mg/dl. En caso de que los valores de triglicéridos fueran mayores a 200 mg/dl, se reemplazó por colesterol no-HDL igual o mayor a 130 mg/dl. En los pacientes diabéticos se consideraron valores de c-LDL iguales o mayores a 70 mg/dl y de colesterol no-HDL igual o mayor a 100 mg/dl respectivamente.

**Diabetes mellitus no controlada:** si el paciente tenía diagnóstico de diabetes al momento de la internación o la desarrollo durante el estudio, se consideró como control inadecuado un valor de hemoglobina glicosilada (HbA1C) igual o mayor a 7.5%.

Las variables continuas se expresan como media y desvío estándar y las categóricas como porcentaje e intervalo de confianza del 95%. Para la comparación entre la prevalencia de uso de fármacos al inicio y a los 3 años de seguimiento se utilizó el test de McNemar, el que considera en forma pareada el estado de cada paciente al inicio y al final del estudio, siendo cada individuo su propio control.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Resultados

En el registro de internaciones se encontraron 174 pacientes potencialmente elegibles, de los cuales 36 no tuvieron criterios de inclusión (dolor torácico no coronario, angina secundaria, hallazgo angiográfico de coronarias normales) y 13 presentaron criterios de exclusión (síndrome demencial avanzado, EPOC avanzado con requerimiento de oxigenoterapia domiciliar y participación en protocolos de investigación farmacológica con intervenciones terapéuticas posteriores a los 30 días del evento).

Se confirmaron criterios de elegibilidad en 125 pacientes, de ellos 5 (4%) murieron, 15 (12%) se desafilieron y 13 (10.4%) rechazaron concurrir a la entrevista de fin de seguimiento. Noventa y dos pacientes (73.6%) realizaron la evaluación final.

La edad media fue 63.7 años (DS 10.08) y el 65.6% (IC95% 56.6-73.9) fue de sexo masculino. El 76.8% (IC95% 68.4-83.9) presentó como evento calificador un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y al 50.4% (IC95% 41.3-59.5) se le realizó algún procedimiento de revascularización durante la internación.

Al comparar el grupo de pacientes que realizó la entrevista final con el que tuvo pérdida de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en su edad, sexo, tipo de evento calificador, ni realización de procedimientos de revascularización durante su hospitalización inicial.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y antecedentes de enfermedades cardiovascu-

lares al ingreso hospitalario en los pacientes incluidos se muestra en la Tabla 1.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 2.94 años (DS 0.25) (mínimo 2.56 años y máximo 3.40 años).

El grado de control inadecuado de factores de riesgo cardiovascular modificables al final del seguimiento se muestra en la Tabla 2.

El uso de fármacos cardioprotectores al comienzo y al final del seguimiento se resume en la Tabla 3. Se observó que la prevalencia de uso de fármacos de probada eficacia en la prevención secundaria de enfermedad coronaria descendió desde el momento del egreso hospitalario hasta los 3 años de seguimiento (excepto para el caso

TABLA 2.— Control inadecuado de factores de riesgo cardiovascular modificables a los 3 años de seguimiento

FRCV	n (%)	(IC95%)
Presión arterial elevada	39 (42.4)	(32.1-53.1)
Colesterol LDL elevado	51 (55.4)	(44.7-65.8)
Hemoglobina glicosilada elevada (en el subgrupo de diabéticos)	9 (32.1)	(15.9-52.3)
Tabaquismo activo	18 (19.6)	(12.0-29.1)
Obesidad y sobrepeso	86 (93.5)	(86.3-97.6)
Sedentarismo	65 (70.6)	(60.2-79.7)

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

TABLA 1.— Prevalencia de factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares al ingreso hospitalario

	n (%)	(IC95%)
Coronariopatía precoz en familiar de primer grado	54(43)	(34.4-52.4)
Tabaquismo activo	36(29)	(21.0-37.6)
Ex-tabaquismo	54(43)	(34.4-52.3)
Hipertensión arterial	105(84)	(76.4-89.9)
Dislipemia	107(86)	(78.2-91.2)
Diabetes mellitus	32(26)	(18.2-34.2)
Sobrepeso/obesidad	81(65)	(55.7-73.1)
Sedentarismo	112(90)	(82.9-94.3)
Infarto agudo de miocardio	17(14)	(8.1-20.9)
Angioplastia coronaria	20(16)	(10.0-23.6)
Cirugía revascularización miocárdica	13(10)	(5.6-17.1)
Accidente cerebrovascular	3 (2)	(0.5-6.8)
Arteriopatía periférica	12(10)	(5.0-16.2)
Insuficiencia renal crónica	6 (5)	(1.7-10.1)

de los IECA/ARA II en los que la diferencia no fue estadísticamente significativa).

El porcentaje de pacientes que recibían a los 3 años la DDD de cada grupo de fármacos se describe en la Tabla 4. Es de destacar que solo en el 39% de los casos en los que se utilizaron estatinas se alcanzó su DDD.

## Discusión

En nuestra cohorte de pacientes internados por síndrome coronario agudo, es decir pertenecientes al grupo de muy alto riesgo cardiovascular, observamos una elevada prevalencia de uso de fármacos cardioprotectores al momento del egreso hospitalario. Sin embargo, encontramos una disminución de alrededor de 10 puntos porcentuales a los 3 años de seguimiento en cada uno de los principales grupos farmacológicos (antiagregantes, beta-bloqueantes y estatinas). Cuando consideramos el empleo combinado de estos tres grupos farmacológicos con indicación Clase I en esta población, la caída llega a 20 puntos porcentuales en términos absolutos.

TABLA 3.— Prevalencia de uso de fármacos cardioprotectores al egreso hospitalario y a los 3 años de seguimiento

Grupo farmacológico	Inicio (n = 125) n (%)	Fin (n = 92) n (%)	p valor
Antiagregantes	122 (97.6)	81 (88.0)	0.012
Beta-bloqueantes	118 (94.4)	78 (84.8)	0.021
Estatinas	114 (91.2)	77 (83.7)	0.035
IECA o ARA II	86 (68.8)	68 (73.9)	0.824
Antiagregantes + beta-bloqueantes + estatinas	108 (86.4)	61 (66.3)	< 0.0001
Antiagregantes + beta-bloqueantes + estatinas + IECA/ARA II	76 (60.8)	45 (50.0)	0.009

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina  
ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II

TABLA 4.- *Porcentaje de pacientes por grupo farmacológico que recibían la dosis diaria definida a los 3 años del evento*

Grupo farmacológico	%	(IC 95%)
Antiagregantes	100	(95.6-100)
Beta-bloqueantes	25.6	(16.4-36.8)
Estatinas	39.0	(28.0-50.7)
IECA o ARA II	67.6	(55.2-78.5)

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina  
ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II

La principal limitación del estudio es que el 26.4% de los participantes tuvo pérdida de seguimiento (de ellos casi el 40% rechazó asistir a la entrevista final). Sin embargo, este subgrupo que rehusó realizar un control de salud podría tener menor adherencia a las indicaciones médicas. Por lo que, de confirmarse esta hipótesis, el uso de fármacos sería menor. Otra limitación es que nuestra cohorte es relativamente pequeña para realizar análisis multivariados que permitan establecer predictores de baja utilización de fármacos.

En otros estudios contemporáneos como la encuesta EUROASPIRE III observamos que el porcentaje de uso de fármacos (a una media de 1.2 años del evento) fue 91% para antiagregantes, 80% para beta-bloqueantes, 78% para estatinas y 71% para IECA/ARA II<sup>21</sup>. El grado de control inadecuado de FRCV fue semejante al observado en nuestro centro (salvo para el caso de hemoglobina glicosilada en el que se utilizaron puntos de corte diferentes [6.5% vs. 7.5%]).

Otro estudio que consideró el uso de fármacos en prevención secundaria fue COURAGE; en él, su uso al ingreso considerando en forma agregada los pacientes de las dos ramas del estudio fue: antiagregantes 87%, beta-bloqueantes 69%, estatinas 64%, IECA/ARA II 46%; y uso combinado de antiagregantes, beta-bloqueantes y estatinas 51%<sup>22</sup>.

A nivel comunitario global, es decir fuera de encuestas llevadas a cabo en centros seleccionados y fuera de estudios multicéntricos, el porcentaje de uso de fármacos es aún menor. El estudio PURE comunica que el 58% de los individuos con enfermedad coronaria no recibía alguno de los cuatro tipos de fármacos recomendados en prevención secundaria (antiagregantes, beta-bloqueantes, estatinas y IECA/ARA II)<sup>23</sup>.

Podemos considerar que la prevalencia de uso de fármacos de probada eficacia en prevención secundaria alcanzada al finalizar el estudio COURAGE establece un nuevo punto de referencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria<sup>24</sup>. En este estudio se logró una elevada prevalencia de uso de antiagregantes (96%),

beta-bloqueantes (85%), estatinas (93%), IECA/ARA II (72%); y el uso combinado de antiagregantes, beta-bloqueantes y estatinas alcanzó el 80%<sup>22</sup>.

En nuestra cohorte, si además de tomar en cuenta si se usaron o no determinados grupos de fármacos cardioprotectores consideramos si se alcanzó su DDD, observamos que, excepto en el caso de los antiagregantes, en los demás esto no se logró en todos los pacientes. Si bien podría argumentarse que la DDD es la dosis diaria promedio asumida de un fármaco para su indicación principal y que a nivel individual puede estar justificado no prescribirla, al considerar un grupo numeroso de pacientes este argumento pierde sustento. Es así que hay discordancia al analizar el caso de las estatinas en las que su indicación principal es el tratamiento de la hipercolesterolemia. En nuestro grupo encontramos que el grado de control inadecuado de c-LDL es del 55.4% a los tres años de seguimiento y que cuando se emplearon estatinas se alcanzó su DDD sólo en el 39% de los casos. En cuanto al uso de IECA/ARA II y beta-bloqueantes, para los que se considera en la clasificación ATC-DDD que su indicación principal es el tratamiento de la hipertensión arterial, encontramos que no hay un control adecuado de la presión arterial en el 42.4% de los pacientes y que se alcanzó la DDD de estos grupos en el 67.6% y 25.6% respectivamente. Aunque puede haber existido el uso concomitante de otros hipotensores y la limitación en progresar la dosis de beta-bloqueantes por baja frecuencia cardíaca, los grupos de fármacos mencionados son considerados de elección por lo que deberían priorizarse<sup>13</sup>. Las cifras expuestas sugieren el empleo de dosis sub-óptimas, por lo que muchos pacientes no estarían recibiendo tratamientos que podrían mejorar sus resultados cardiovasculares a largo plazo.

Para concluir, es importante resaltar que, aunque los pacientes reciban tratamientos apropiados durante su estadía hospitalaria, la mayoría no los recibe en el largo plazo<sup>25</sup>. Los fármacos para la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular están subutilizados en todo el mundo. Las razones de este hecho no han sido completamente aclaradas y necesitan ser estudiadas en forma prospectiva. Una de ellas podría ser la ausencia de programas de prevención secundaria a largo plazo. Otra, la falta de conciencia de la necesidad de tratamiento de por vida con estos fármacos por parte de los pacientes<sup>23</sup>. Analizar las barreras para el cambio en la práctica clínica es importante para identificar cuáles son los obstáculos y permitir desarrollar programas para superarlos. Es importante tener en cuenta que las intervenciones que se lleven a cabo, si pretenden tener éxito, deben estar centradas en el paciente ya que la decisión de cambiar el estilo de vida o de tomar medicación en forma crónica debe ser mantenida por él<sup>21, 26</sup>.

En cuanto a la posibilidad de generalizar los resultados de nuestro estudio, hay que tener en cuenta que

al tratarse de una red integrada de salud de un hospital universitario existe una mayor posibilidad de seguimiento y realización de intervenciones en los pacientes, con lo que los resultados no serían extrapolables a otros centros en los que la atención médica tenga un elevado grado de fragmentación.

La prevalencia de uso de fármacos cardioprotectores es elevada en nuestro centro; sin embargo, es necesario estudiar las causas de la disminución de su adherencia a largo plazo.

**Conflictos de intereses:** Ninguno para declarar.

## Bibliografía

- Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization, 2011.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
- Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, et al. Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988-2005. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 988-96.
- Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, et al. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health* 2008; 8: 148.
- O'Flaherty M, Allender S, Taylor R, et al. The decline in coronary heart disease mortality is slowing in young adults (Australia 1976-2006): a time trend analysis. *Int J Cardiol* 2011; 158: 193-8.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
- Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-54.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
- Khalil ME, Basher AW, Brown EJ, Jr., et al. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1757-64.
- Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1576-83.
- Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC 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 endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2432-46.
- Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002; 287: 1269-76.
- Smaha LA. The American Heart Association Get With The Guidelines program. *Am Heart J* 2004; 148: S46-8.
- Hoekstra JW, Pollack CV, Jr., Roe MT, et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1146-55.
- Smith SC, Jr. Evidence-based medicine: making the grade: miles to go before we sleep. *Circulation* 2006; 113: 178-9.
- Navarro Estrada J, Michelangelo H, Perman G, et al. Protocolo de efectividad de un programa de prevención secundaria de eventos coronarios. *Rev Hosp Ital B Aires* 2011; 31: 7-13.
- WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology. Introduction to drug utilization research. Oslo: World Health Organization; 2003.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. En: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/); consultado el 19/12/ 2011.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121-37.
- Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, et al. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1348-58.
- Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378: 1231-43.
- O'Gara PT. The COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial: can we deliver on its promise? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1359-61.
- Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113:203-12.
- Agrest A. Adherencia al tratamiento farmacológico. *Medicina (B Aires)* 1997; 57: 111-3.