ARTÍCULO ORIGINAL

Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina

Use of Lipid-Lowering Agents and Therapeutic Goal Achievement in Cardiovascular High-Risk Patients in Argentina

ALAN RODRIGO SIGAL[1], MELISA ANTONIOLLI[1], PILAR LÓPEZ SANTI[1], NICOLÁS AQUINO[1], EZEQUIEL LERECH[1], FERNANDO BOTTO[1]
EN REPRESENTACIÓN DEL CONSEJO ARGENTINO DE RESIDENTES DE CARDIOLOGÍA (CONAREC)

RESUMEN

Introducción: Uno de los pilares fundamentales para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes en prevención secundaria es el correcto manejo del tratamiento hipolipemiante. Las estatinas en altas dosis, el ezetimibe, y más recientemente los inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) son las principales herramientas farmacológicas con las que contamos para que estos pacientes cumplan metas terapéuticas de colesterol LDL (C-LDL). A pesar de la contundente evidencia a favor de estas terapéuticas, existe una gran subutilización de las mismas a nivel mundial, con bajos niveles de adherencia e inercia terapéutica. En Argentina existe escasa evidencia sobre la calidad del tratamiento hipolipemiante, y qué porcentaje de pacientes en prevención secundaria se encuentran con un perfil lipídico controlado acorde a guías nacionales e internacionales.
Material y métodos: Diseñamos un estudio de corte transversal en pacientes en prevención secundaria de eventos cardiovasculares incluidos de forma prospectiva, consecutiva y multicéntrica en hospitales de la República Argentina que poseen sistema de Residencia Médica afiliados al Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC). Se realizó la recolección de datos durante los meses de marzo a agosto del año 2020. Se relevó el tratamiento hipolipemiante que recibían, los motivos detrás de la no utilización de estatinas en dosis adecuadas, y los valores de perfil lipídico en caso de contar con un registro en los últimos 6 meses previos a la inclusión.
Resultados: Se incluyeron 1000 pacientes consecutivos de 24 centros, correspondientes a 11 provincias. Un 85,9% se encontraba bajo tratamiento con estatinas; un 4,8%, con ezetimibe; un 2,4% con fibratos; y un 13%, sin tratamiento. De aquellos pacientes en tratamiento con estatinas, un 67% recibía estatinas en altas dosis (58% del total de pacientes). Un total de 509 pacientes presentaban medición del C-LDL dentro de los últimos 6 meses. El valor promedio de C-LDL fue de 94 (90,6-97,8) mg/dL; el de C-LDL, 41 (40,7-42,6) mg/dL; y el de triglicéridos, 151 (142,9-159,8) mg/dL. Un 30% se encontraba con valores por debajo del corte de 70 mg/dL. Un 16% se encontraba con valores por debajo de 55 mg/dL. Un 37% de los pacientes presentaba C-LDL >100 mg/dL.
Conclusiones: En este estudio multicéntrico de pacientes en prevención secundaria desarrollado en la República Argentina, poco más de la mitad presentaba tratamiento con estatinas en altas dosis, con una escasa utilización de ezetimibe. El subtratamiento se reflejó en los valores de C-LDL, con más de dos tercios de los pacientes fuera de rango terapéutico y, por lo tanto, lejos de las recomendaciones de las guías clínicas.

Palabras clave: Lípidos - Prevención - Estatinas - Inhibidores de hidroximetilglutaril- CoA reductasas

ABSTRACT

Background: The correct management of lipid-lowering treatment is one of the key factors for the reduction of cardiovascular risk in secondary prevention patients. High-dose statins, ezetimibe, and more recently PCSK9 inhibitors (PCSK9i) are the main tools available to meet LDL cholesterol (LDL-C) therapeutic goals in these patients. Despite the overwhelming evidence in their favor, these therapies are greatly underutilized worldwide, with low levels of adherence and therapeutic inertia. In Argentina, there is scarce evidence on the quality of lipid-lowering treatment and the rate of patients in secondary prevention with a controlled lipid profile according to national and international guidelines.
Methods: A prospective, multicenter, cross-sectional study including consecutive patients in secondary prevention for cardiovascular events from hospitals of Argentina with a Medical Residency system affiliated to CONAREC, was carried out from March to August 2020. Data was collected on the lipid-lowering treatment received, the reasons behind the non-use of statins in adequate doses and the lipid profile levels in case of having a record from the last 6 months prior to inclusion.
Results: Among 1000 consecutive patients included from 24 centers corresponding to 11 provinces, 85.9% was treated with statins, 4.8% with ezetimibe, 2.4% with fibrates, and 13% was without treatment. In the case of patients treated with statin therapy, 67% was receiving high-dose statins (58% of the total number of patients). A total of 509 patients presented LDL-C assessment within the last 6 months. Mean LDL-C was 94 (90.6-97.8) mg/dl, HDL cholesterol 41 (40.7-42.6) mg/dl, and triglycerides 151 (142.9-159.8) mg/dl. In 30% of cases, LDL-C was below the cut-off value of 70 mg/dl and in 16% below 55 mg/dl. In 37% of patients, LDL-C was >100 mg/dl.
Conclusions: In this multicenter secondary prevention study performed in Argentina, just over half of the patients presented high-dose statin treatment, with scarce use of ezetimibe. Undertreatment was reflected in LDL-C values, with more than two-thirds of patients outside the therapeutic range, and therefore far from clinical guideline recommendations.

Key words: Lipids - Prevention - Statins - Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ therapeutic use

Rev Argent Cardiol 2021;89:390-396. http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i5.20409

Recibido: 02/03/2021 - *Aceptado*: 08/06/2021

Dirección para separatas: Dr. Alan Sigal - Remedios de Escalada de San Martín 2750, 4° G, Capital Federal. E-mail: alanrsigal@gmail.com

Fuente de financiación: AMGEN

INTRODUCCIÓN

Los pacientes en prevención secundaria de eventos cardiovasculares presentan un elevado riesgo de padecer un nuevo evento, superior al 10% a 10 años. (1) Dentro de los marcadores de mayor riesgo, sabemos que los valores elevados de colesterol LDL (C-LDL) lo aumentan de forma directa y, por lo tanto, representan uno de los principales objetivos terapéuticos. (2)

Los agentes hipolipemiantes son piezas clave en la reducción del riesgo cardiovascular en prevención secundaria, con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, conocidos como estatinas, como el principal exponente. Estos han demostrado reducciones significativas de eventos cardiovasculares mayores. (3) A su vez, el tratamiento con estatinas de alta intensidad es aún más efectivo para disminuir la incidencia de eventos. (4)

Recientemente, los inhibidores de PCSK9 han generado un nuevo cambio de paradigma en el tratamiento hipolipemiante, dado que disminuyen aún más el riesgo cardiovascular al reducir el C-LDL a valores de hasta 30mg/dL en promedio en pacientes en tratamiento con estatinas. (5)

A raíz de esta evidencia, las guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales recomiendan el uso de estatinas de alta intensidad en pacientes en prevención secundaria y marcan los objetivos terapéuticos, e insisten en que, a mayor reducción de C-LDL, es mayor la reducción del riesgo cardiovascular. (1, 6)

A pesar de la abundante evidencia a favor del tratamiento farmacológico hipolipemiante, su indicación escasa o inadecuada (inercia terapéutica), es frecuente, lo cual impide cumplir con las metas terapéuticas del nivel de C-LDL establecidas por las guías clínicas.

El objetivo primario del presente relevamiento de alcance nacional fue evaluar el estado del tratamiento hipolipemiante en los pacientes con alto riesgo cardiovascular en la Argentina, el cumplimiento de las metas terapéuticas y la potencial indicación de tratamiento con iPCSK9.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Desarrollamos un estudio de corte transversal de pacientes incluidos en forma prospectiva, consecutiva y multicéntrica en hospitales de la República Argentina que poseen sistema de Residencia Médica, afiliados al Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC). El registro se desarrolló durante los meses de marzo a agosto de 2020.

Objetivos primarios

1) Evaluar cuántos pacientes de alto riesgo cardiovascular bajo una estrategia de prevención secundaria reciben estatinas u otros tratamientos hipolipemiantes, y en qué dosis.
2) Evaluar el motivo por el cual no reciben tratamiento farmacológico hipolipemiante o bien lo reciben en forma inadecuada.
3) Evaluar cuántos cumplen con las metas terapéuticas de C-LDL establecidas por la Guía de la Sociedad Argentina de Cardiología de 2018, y la Guía de Dislipidemia de la ESC 2019.
4) Evaluar la cantidad de pacientes de alto riesgo cardiovascular que serían candidatos a tratamiento con iPCSK9 por no cumplir las metas a pesar del mejor tratamiento tolerado.

Los objetivos 1 y 2 fueron evaluados con la población total del estudio (n = 1000), mientras que los objetivos 3 y 4 fueron estudiados en la población que contaba con un perfil de C-LDL (n = 509).

Población

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años, que acepten participar voluntariamente, en prevención secundaria de eventos cardiovasculares por al menos uno de los siguientes:

- Síndrome coronario agudo: Angina inestable, infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST (IAMSEST), IAM con elevación del segmento ST (IAMEST)
- Angina crónica estable con prueba funcional (SPECT, ergometría, eco-estrés) con isquemia objetivable.
- Revascularización coronaria con angioplastia percutánea (ATC) o cirugía de revascularización miocárdica (CRM) previa.
- Presencia de lesiones coronarias epicárdicas severas no revascularizadas objetivadas por estudio invasivo (cinecoronariografía) o no invasivo (TC o RM)
- ACV/AIT isquémico.
- Enfermedad vascular periférica de miembros inferiores sintomática por claudicación intermitente o revascularización.
- Estenosis carotídea mayor de 70% o revascularización carotídea (percutánea o quirúrgica) previa.

Implementación

- Fuente de los pacientes y recolección de datos: la inclusión de pacientes se realizó mediante una entrevista personal o realización de un cuestionario en forma autoadministrada o heteroadministrada, ya sea estando internados o en una consulta ambulatoria. La carga de datos se realizó *online* a través de un formulario electrónico (SurveyMonkey) diseñado especialmente con acceso exclusivo a través de una clave individual. De manera automática e inmediata, los datos fueron incorporados a la base central.
- Metas de C-LDL: El cumplimiento de las metas terapéuticas de C-LDL se realizó con base en los pacientes que disponían de un laboratorio en los últimos 6 meses con medición de C-LDL, C-HDL y triglicéridos.

Puntos finales

1. Para el primer objetivo se evaluó la prevalencia de los tipos de tratamiento farmacológico hipolipemiante y sus dosis.
2. Para el segundo objetivo, se definió como tratamiento inadecuado cuando el paciente en prevención secundaria no recibía dosis altas de estatinas (atorvastatina 40 mg u 80 mg, o rosuvastatina 20 mg o 40 mg). En relación con el motivo de no recibir tratamiento hipolipemiante, se consideró la decisión propia del paciente, los costos, los efectos adversos, la aversión a la toma de medicación, la decisión del médico tratante y otros.
3. Para el tercer objetivo se utilizaron las siguientes metas:
   - Meta de C-LDL según guía de dislipemia ESC 2019: (1)
     i. Prevención secundaria: <55 mg/dL.
     ii. 2do. evento vascular en 2 años: <40 mg/dL.
   - Meta de C-LDL según documento de posición de uso apropiado de estatinas de la Sociedad Argentina de Cardiología de 2018 (7): menor de 70 mg/dL.

4. Para definir la potencial indicación de iPCSK9 según documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología de 2017: (8) C-LDL mayor de 100 mg/dL a pesar de tratamiento con estatinas de alta intensidad en dosis máximas (atorvastatina 40 mg u 80 mg, rosuvastatina 20 mg o 40 mg) + ezetimibe, o incapacidad de recibir dosis adecuadas de estatinas por intolerancia a estas por efectos adversos.

Consideraciones éticas

Este estudio fue evaluado por el comité de ética de cada centro que ingresó pacientes al registro. El estudio se llevó a cabo en concordancia con las normas nacionales e internacionales de protección de sujetos en investigación como Declaración de Helsinki, Resolución del Ministerio de Salud Nacional 1480/2011, ley CABA (si aplica) 3301, resolución ANMAT 6677/10 y modificaciones 4008 y 4009.

Dado lo expuesto en la Ley de Protección de Datos Personales N° 25326, los datos obtenidos fueron tratados de forma confidencial y examinados de igual forma por el comité de ética en investigación de cada centro que ingrese pacientes al registro. Estos registros serán siempre mantenidos en forma confidencial.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilos, según su distribución. Su normalidad fue evaluada mediante herramientas gráficas (histogramas, gráficos de distribución normal, etc.) y la prueba de Shapiro-Wilk o de Kolmogorov-Smirnov según corresponda. Las variables categóricas se expresan mediante números y porcentajes y se comparan con prueba de chi cuadrado.

Para obtener intervalos de confianza del 95% (IC 95%) aceptablemente angostos, durante la fase del diseño, decidimos reclutar una muestra de 1000 pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 1000 pacientes, provenientes de 24 centros de CABA y de 11 provincias: el 35,5% fue de la provincia de Buenos Aires; el 29,5%, de CABA; el 8,8%, de Santa Fe; el 6,8%, de Corrientes; el 6,4%, de Mendoza; el 5%, de Chaco; el 2,7%, de Río Negro; el 1,3%, de Santiago del Estero; el 1,2%, de Córdoba y Jujuy; el 1%, de Formosa; y el 0,6%, de Neuquén (Figura suplementaria 1). En la Tabla 2 del material suplementario se pueden ver también los centros participantes, y los subinvestigadores de cada centro pueden encontrarse en el material suplementario.

De la población total, 756 (75,6%) eran hombres, y la edad media fue de 68 (DE 12,6) años. La Tabla 1 muestra las características de la población del estudio; la hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente (80%), seguida de la dislipidemia (55,6%) y la diabetes (33,7%). Las definiciones de los factores de riesgo pueden encontrarse en el material suplementario. En la misma Tabla, se puede observar la frecuencia de los criterios que permitieron la inclusión en este registro. La mayor parte de los participantes se encontraban revascularizados (42%), ya sea por CRM o por ATC. Porcentajes similares de pacientes con angina inestable, IAMSEST y IAMCEST fueron incluidos (21,7%, 21,5% y 21,7%, respectivamente). El 81% de los pacientes ingresaron por, al menos, un evento correspondiente a cardiopatía isquémica.

Respecto de los tratamientos hipolipemiantes, el 85,9% se encontraba recibiendo estatinas; el 4,8% estaba tratado con ezetimibe; el 2,4%, con fibratos; y el 13% no recibía tratamiento al momento de su inclusión. De aquellos pacientes que se encontraban bajo tratamiento con estatinas, el 67% recibía dosis altas (58% del total de pacientes); la atorvastatina en dosis de 40-80 mg/d es la más utilizada, como se aprecia en la Tabla 2. A su vez, la atorvastatina fue la estatina más usada en estos pacientes, seguido de la rosuvastatina y de la simvastatina.

Tabla 1. Características basales

	%
Edad (media y DE) años	68,09 (DE 12,6)
Sexo masculino	75,6%
HTA	80%
Dislipemia	55,6%
Diabetes tipo II no IR	24,3%
Diabetes tipo II IR	9,4%
Sedentarismo	56,1%
Sobrepeso	52,4%
Tabaquismo	20,5%
Extabaquismo	39,9%
Angina inestable	21,7%
IAMSEST	21,5%
IAMCEST	21,7%
ACE	7%
Revascularización	42,1%
ACV/AIT	10,8%
EVP	16,1%
Enf carotídea	5%

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ACE: Angina crónica estable. ACV: Accidente cerebrovascular. AIT: Accidente isquémico transitorio. EVP: Enfermedad vascular periférica

Tabla 2. Dosis de estatinas utilizadas

	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina (*n* = 469)	0,4%	8,5%	25,1%	52%	14%
Rosuvastatina (*n* = 368)	1,6%	24,7%	40,5%	33,2%	–
Simvastatina (*n* = 23)	4,3%	47,8%	39,1%	8,8%	–

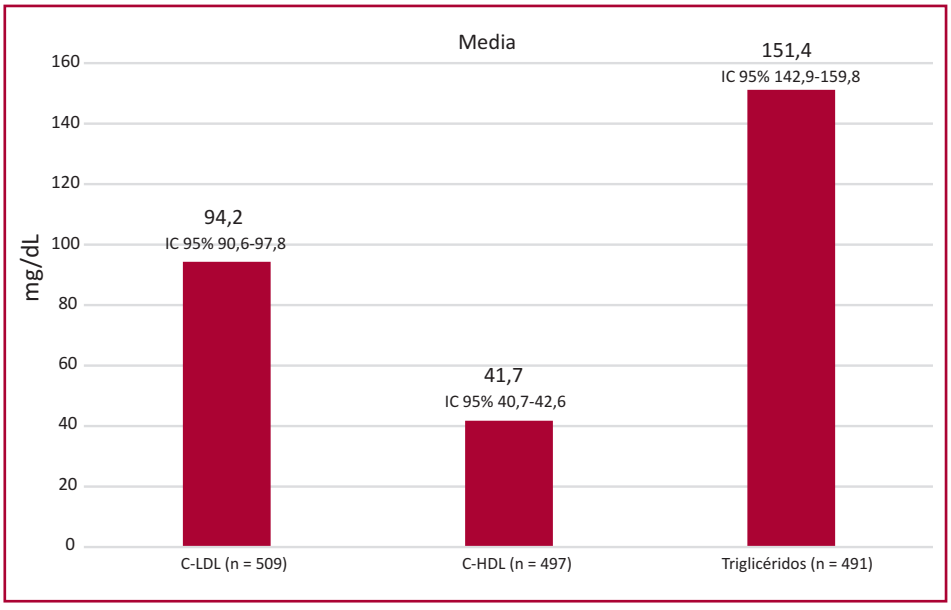
Metas de C-LDL

Se obtuvo información sobre el perfil lipídico en el 50,9% de los participantes (n = 509). El promedio de los valores de lípidos puede observarse en la Figura 1. El promedio de C-LDL en este grupo de pacientes fue de 94,2 mg/dL (IC 95% 90,6-97,8).

Respecto al cumplimiento general de las metas de C-LDL, el 30% las cumplió según la guía SAC; y el 16%, según la guía ESC (Figura 2). De acuerdo con la indicación de estatinas de altas dosis versus no altas dosis, cumplió las metas SAC el 40,6% vs. el 24,6% respectivamente (p <0,001), y las metas ESC 20,5% vs. 13% (p = 0,03). No se encontraron diferencias en el cumplimiento de metas terapéuticas de las guías SAC ni ESC según diagnóstico de inclusión en el registro, ya sea tipo de SCA (angina inestable, síndrome coronario agudo con elevación del ST, síndrome coronario agudo sin elevación del ST), u otro diagnóstico de enfermedad vascular (angina crónica estable, ACV/AIT, enfermedad vascular periférica o enfermedad carotídea). En relación con los pacientes que sufrieron 2 eventos o más en los últimos 2 años (n = 83), solo el 5% cumplió con la meta ESC de C-LDL menor de 40 mg/dL.

En relación con el análisis de la potencial indicación de iPCSK9, un 37% presentaban C-LDL mayor de 100 mg/dL. En este último grupo, un 38% se encontraban bajo tratamiento con estatinas en altas dosis, y un 3% recibía, además, combinación con ezetimibe. Es decir, un 3% de los pacientes evaluados cumplirían criterios para recibir iPCSK9 según el documento de posición del uso de iPCSK9 de la SAC. Respecto al 62% restante, un 14% se encontraba submedicado (es decir, sin dosis altas de estatinas) por haber referido efectos adversos, principalmente miopatías, y, en el 48% restante, se

Fig. 1. Valores de lípidos (n = 509)



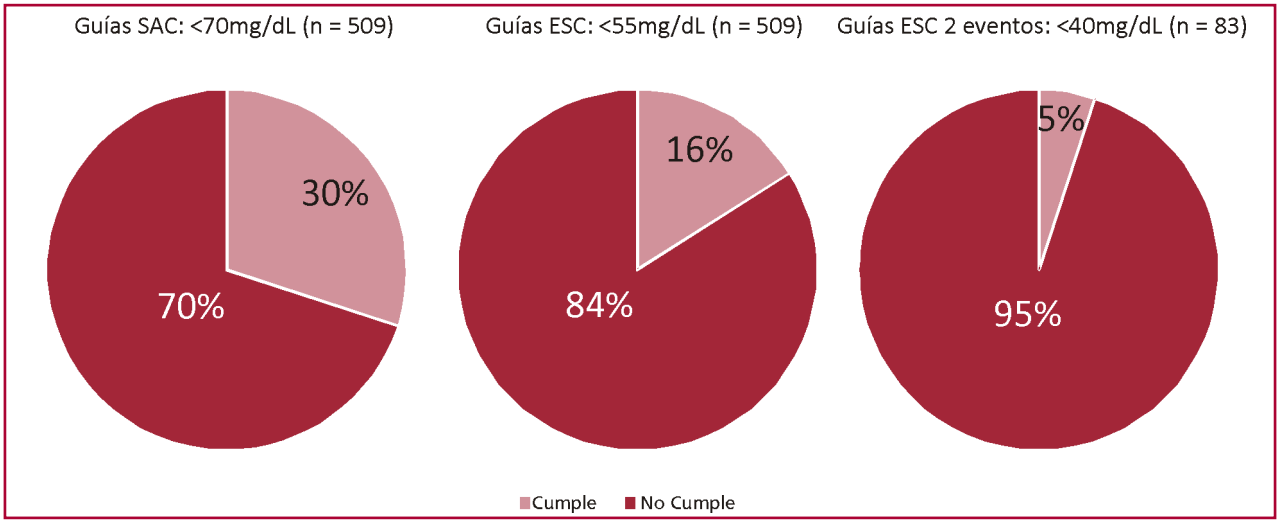


Fig. 2. Cumplimiento de metas terapéuticas según guía

repartía la falta de indicación de su médico, el rechazo a tomar medicación, el miedo a los efectos adversos de las estatinas, y el haberse quedado sin receta y no solicitar su renovación.

DISCUSIÓN

En nuestro registro nacional multicéntrico, de 1000 pacientes en prevención secundaria de eventos cardiovasculares, poco más de la mitad se encontraban con dosis alta de estatinas, y en un porcentaje muy bajo, asociadas a ezetimibe. El valor promedio de C-LDL en el subgrupo de pacientes en los que se contó con este dato, se encontraba por encima de cualquier meta terapéutica recomendada por las guías clínicas. En línea con estos hallazgos, apenas un 30% se encontraba cumpliendo metas terapéuticas según la guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología (C-LDL <70 mg/dL), y solo un 16% de la Sociedad Europea de Cardiología (C-LDL <55 mg/dL). El cumplimiento de metas terapéuticas fue mayor en aquellos pacientes medicados con altas dosis de estatinas.

Adicionalmente, un 37% de los pacientes presentaban valores de C-LDL mayores de 100 mg/dL, aunque una minoría se encontraba bajo tratamiento máximo con estatinas asociado a ezetimibe. Este subgrupo de pacientes sería, por lo tanto, candidato a recibir iPCSK9 para mejorar los valores de C-LDL.

La enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido reconocida como la principal causa de muerte en Estados Unidos y en el mundo durante décadas. Aunque hubo una disminución del 31% en las muertes por ECV entre 2001 y 2011 en los Estados Unidos, las mismas todavía representan una de cada tres muertes. (7)

El tratamiento hipolipemiante juega un rol crítico en el pronóstico de los pacientes en prevención secundaria. Sin embargo, un adecuado manejo de los niveles de colesterol C-LDL constituye el gran desafío de la prevención en pacientes de alto riesgo.

Hace tiempo existe evidencia de que los altos niveles de colesterol y la mortalidad cardiovascular tienen una relación directa en el desarrollo de la enfermedad coronaria, y que, a la inversa, la reducción de los niveles de C-LDL genera una disminución del riesgo de forma directa. (2) Ya en el estudio 4S (1994) se evidenció un descenso en la mortalidad del 30% en el seguimiento a 5,4 años cuando se comparó la administración de simvastatina en pacientes con IAM o enfermedad coronaria vs. placebo. (9) Dos años después, se publicó el estudio CARE (1996) en el que se evidenció una reducción significativa del 24% en el punto final primario muerte coronaria o (re)IAM en pacientes que habían presentado un IAM con el uso de pravastatina 40 mg. (10) El estudio IMPROVE-IT demostró que en pacientes pos-IAM el agregado de ezetimibe a simvastatina 40 mg produjo una reducción aún mayor del C-LDL, y se acompañó consecuentemente de una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. (11) Luego de la publicación de numerosos ensayos clínicos aleatorizados de gran escala, el metaanálisis realizado por el grupo CTT (4) demostró que, por cada 38,6 mg/dL de descenso de los valores de colesterol C-LDL, la tasa de eventos cardiovasculares mayores se reduce en un 22%; la de eventos coronarios, un 23%; la muerte de origen coronario, un 20%; y la mortalidad total, un 10%. El uso de estatinas de alta intensidad también demostró ser superior, como se pudo observar en el estudio PROVE-IT, que demostró que la atorvastatina 80 mg redujo un 16% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en comparación con 40 mg, (12) o el estudio TNT, que demostró una reducción del 22% del riesgo de eventos al comparar la atorvastatina 80 mg con la de 10 mg. (13) Esto se confirmó nuevamente con un metaanálisis del CTT, (4) que demostró que el uso de estatinas de alta intensidad produce una reducción del 15% del riesgo de eventos cardiovasculares mayores comparado con estatinas de menor intensidad.

La aparición de los inhibidores de PCSK9 ha profundizado el concepto de que, a mayor reducción de C-LDL, mayor es la reducción de riesgo. Estas drogas disminuyen significativamente los valores de C-LDL e, inclusive, tienen mayor efecto en pacientes bajo tratamiento con estatinas, dado que estas últimas aumentan la expresión de PCSK9 circulante. En pacientes con dosis máxima tolerada de estatinas, los iPCSK9 reducen el C-LDL entre un 40 % y un 70% más comparado con placebo, y un 30% más comparado con ezetimibe. (14) Acompañado a esto, existe evidencia de alta calidad metodológica, de que los iPCSK9 reducen la incidencia de eventos cardiovasculares. En el estudio FOURIER, más de 27 000 pacientes con enfermedad cardiovascular, C-LDL mayor de 70 mg/dL y tratamiento con estatinas, fueron aleatorizados a recibir evolocumab o placebo. El valor promedio de C-LDL se redujo de un basal de 92 mg/dL a 30 mg/dL, y se redujo un 15% el riesgo de un combinado de eventos cardiovasculares que incluía muerte cardiovascular, IAM, ACV, angina inestable y revascularizaciones. (15) El estudio ODDYSEY Outcomes demostró una reducción de riesgo de la misma magnitud con el uso de alirocumab en pacientes con IAM o angina inestable reciente sobre un combinado de muerte cardiovascular, infarto no fatal, ACV, o angina inestable. (16)

Ante tanta evidencia de que la reducción del colesterol C-LDL es sumamente beneficioso para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes en prevención secundaria, las guías de práctica clínica, tanto nacionales como internacionales, proponen diferentes metas terapéuticas, que tienden a ser cada vez más ambiciosas y apuntan al uso de estatinas de alta intensidad en forma sostenida. Así, la Sociedad Argentina de Cardiología propuso en 2018 un valor de meta para pacientes en prevención secundaria de 70 mg/dL. (7) En cambio, un año después, la Sociedad Europea de Cardiología propuso una meta de 55 mg/dL e, inclusive, aún menor, de 40 mg/dL, en pacientes con dos o más eventos en dos años. (1) En cuanto al uso de iPCSK9, dado el alto costo que presenta su empleo,

se buscó identificar un grupo de pacientes de mayor riesgo, que serían los más beneficiados por estas drogas, y así mejorar el balance costo/beneficio. Por lo tanto, su indicación se recomienda en pacientes en prevención secundaria que tienen un valor de colesterol C-LDL mayor de 100 mg/dL, con dosis máxima tolerada de estatinas en combinación con ezetimibe, o con intolerancia claramente documentada. (8)

Sin embargo, a pesar de la abundancia de evidencia y de guías exigentes, internacionalmente, el tratamiento hipolipemiante no alcanza en general estos altos estándares. Un estudio de 2008 en Estados Unidos que contó con 15 000 pacientes, demostró que la falta de adherencia a estatinas era del 26%, y que aquellos pacientes no adherentes tenían un mayor riesgo de mortalidad total y cardiovascular. (17) Otro estudio de 2013 de Estados Unidos buscó evaluar las causas detrás de la no adherencia a estatinas. Luego de un análisis multivariado, las variables más relacionadas fueron las mialgias, el no tener seguro médico e, interesantemente, la búsqueda por internet de los pacientes y la mala comunicación con el médico prescriptor. (18) El conocido efecto "nocebo" tiene un impacto extremadamente alto en la adherencia a estatinas. La popularización de la información de que las estatinas causan mialgias causó un aumento brusco del reporte de este efecto adverso, y en distintas series llegó hasta un 15%, cuando, en ensayos aleatorizados, doble ciego, como el HOPE-3, la incidencia apenas superaba el 5%, y era solo un 1% mayor que en el grupo placebo. (19) Otro efecto adverso inicialmente reportado es el deterioro cognitivo por disminución excesiva del LDL. (20) Sin embargo, el estudio EBBINGHAUS (21) no demostró una mayor incidencia de eventos neurocognitivos, utilizando la encuesta CANTAB en pacientes bajo tratamiento con iPCSK9, y un metaanálisis de Cochrane llegó a la misma conclusión en pacientes con estatinas. (22)

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, podemos citar que solo se sumaron pacientes de centros con sistema de residencia de cardiología, adheridos a CONAREC, lo cual puede generar un sesgo a la hora de analizar los datos. La mayoría de los pacientes incluidos se encontraban internados en unidad coronaria y, si bien también se incluyeron pacientes en el contexto ambulatorio, esto tal vez puede afectar la validez externa de los resultados. Otra posible limitación es que el reclutamiento de pacientes se realizó durante meses en los que existía una pandemia en Argentina y en el mundo, por lo cual existe la posibilidad de que esto haya cambiado las características del acceso al tratamiento médico de los pacientes e influenciar así los resultados obtenidos.

En conclusión, hemos observado que, en nuestro país, poco más de la mitad de los pacientes en prevención secundaria se encontraron bajo tratamiento con estatinas de alta intensidad. Consecuentemente, el cumplimiento de las metas terapéuticas es muy bajo, lo cual seguramente impacta de forma directa sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes.

El correcto tratamiento hipolipemiante con estatinas de alta intensidad ha demostrado eficacia en este escenario, sin embargo, algunos mitos sobre efectos adversos y otras barreras asociadas, atentan contra el uso apropiado de estos agentes y con el cumplimiento de las metas terapéuticas recomendadas. Por lo tanto, creemos que es fundamental incentivar el uso correcto y sostenido de estatinas de alta intensidad, y el control estricto del colesterol C-LDL.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-88. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455

2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, at al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459-72. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144

3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1

4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of C-LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5

5. AlTurki A, Marafi M, Dawas A, Dube MP, Vieira L, Sherman MH, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Assessing the Impact of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies on Mortality and Cardiovascular Outcomes. Am J Cardiol 2019;124:1869-75. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.011

6. Rey R, Giunta G, Lorenzatti A, Manente D, Masson Juarez W, Scheirer L, et al. Actualización del consenso de prevención cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2016; 84(Supl. 2):1-17.

7. Masson W, Cafferatta A, Corral P, Huerín M, Lavalle Cobo A, Rosende A, et al. Uso apropiado de las estatinas en la Argentina: Documento de posición. Rev Argent Cardiol 2018; 86(Supl. 1):1-13.

8. Giunta GA, Boskis M, Corral P, Di Cio A, Giorgi M, Iglesias R. Recomendaciones para el uso de inhibidores de PCSK9. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2017;85(Supl.6):1-13.

9. Pedersen TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5

10. Sacks FM, Pfeffer MD, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Coleet TG, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9. https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401

11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary

syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489

12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504. https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583

13. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461

14. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, et al. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 Study. Cardiovasc Drugs Ther 2016;30:297-304. https://doi.org/10.1007/s10557-016-6655-4

15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664

16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-107. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174

17. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. Am Heart J 2008;155:772-9. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.12.011

18. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. J Clin Lipidol 2013;7:472-83. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2013.03.001

19. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. J Clin Lipidol 2016;10:739-47. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.05.002

20. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, Flory JD, Manuck SB. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. Am J Med 2004;117:823-9. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.041

21. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med 2017;377:633-43. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131

22. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2016;1:CD003160. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003160.pub3

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Variables solicitadas en formulario de carga

- Provincia
- Ciudad
- Centro
- Nombre del residente que realiza la carga
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Cobertura médica
- Factores de riesgo cardiovascular
  - Hipertensión
  - Diabetes
  - Dislipidemia
  - Tabaquismo activo o extabaquismo
  - Sedentarismo
  - Obesidad
  - Antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular precoz (hombres menor de 55 años, mujeres menor de 65 años)
- Criterio de inclusión
  - Seleccionar cuál o cuáles de los criterios cumple
  - Cuando tuvo el evento:
    - En el último año
    - En los últimos 2 años
    - Hace más de 2 años
  - ¿Tuvo más de un evento vascular en los últimos 2 años?
- Tratamiento:
  - Estatinas, fibratos, ezetimibe, iPCSK9, ácidos grasos OMEGA 3, niacina, otros.
  - Dosis y frecuencia semanal
- Último valor de C-LDL con el tratamiento actual y fecha de medición
- Si no está bajo tratamiento con estatinas en altas dosis o ezetimibe:
  - Motivo: Suspensión por decisión propia (costos, efectos adversos, adversidad a medicación), prescripción por médico de cabecera, suspensión por el médico de cabecera, nunca le fue indicado, otro.

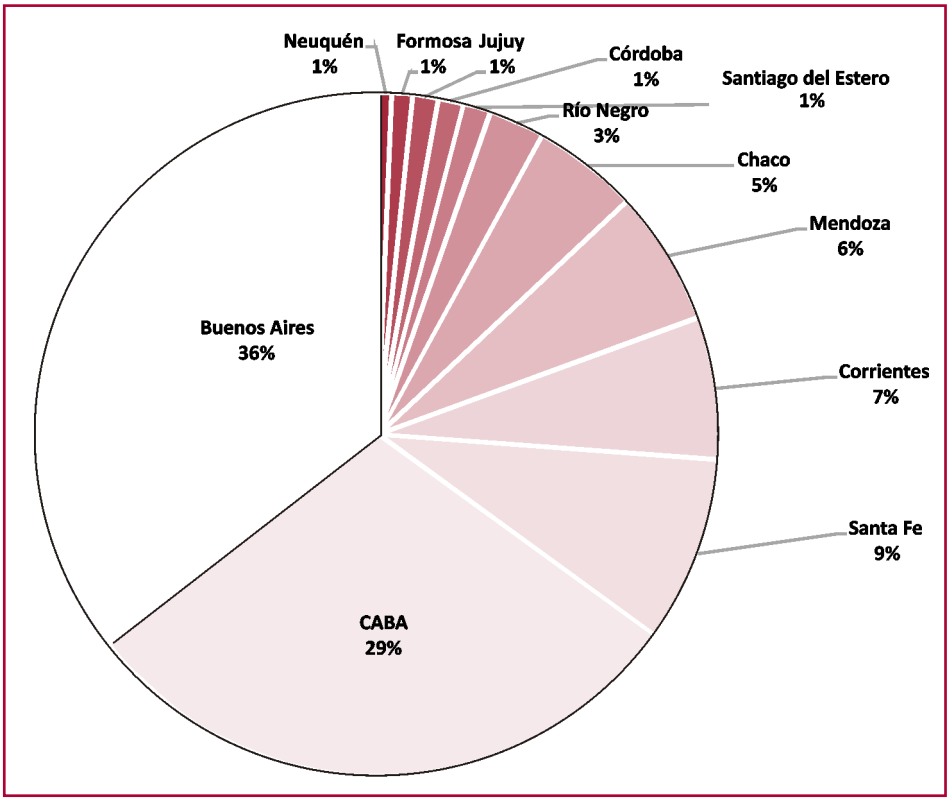


Figura suplementaria 1. Provincias Participantes

Definiciones

Factores de riesgo cardiovascular

- Hipertensión arterial (HTA): Autorreferencial: Valores de presión arterial obtenidos en consultorio >140/90 mmHg (130/80 mmHg en diabéticos e IRC) en condiciones basales, o pacientes bajo tratamiento antihipertensivo. Valores mayores de 135/85 mmHg obtenidos mediante MAPA (monitoreo ambulatorio de la PA) o MDPA (monitoreo domiciliario de la PA). Pacientes en tratamiento con medicación antihipertensiva.
- Diabetes (DBT): Acorde con criterios diagnósticos de la Sociedad Estadounidense de Diabetes. Glucemia en ayunas >126 mg%, PTOG >200 mg% a 2 h, o glucemia al azar >200 mg% antes del evento. Pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes o insulina. Autorreferencial.
  - Tipo I: Destrucción autoinmune de células B de los islotes de Langerhans. Deficiencia absoluta de insulina.
  - Tipo II: Resistencia a la insulina, en tratamiento con hipoglucemiantes orales o inyectables no insulínicos.
  - Tipo II insulino requiriente: Igual a tipo II, pero con requerimiento de tratamiento con insulina.

Tabla suplementaria 1. Cantidad de pacientes según cobertura

	N	%
IOMA	260	26,0
PAMI	137	13,7
OSDE	112	11,2
GALENO	96	9,6
Otros	54	5,4
IAPOS	40	4,0
No tiene	26	2,6
IOSFA	25	2,5
SMG	24	2,4
Sistema Público de Salud	24	2,4
IOSCOR	23	2,3
INSSSEP	21	2,1
OSECAC	20	2,0
MEDICUS	19	1,9
OSEP (Mendoza)	16	1,6
OMINT	15	1,5
PROFE	14	1,4
UP	10	1,0
OSPE	9	,9
OSSEG	8	,8
MEDIFE	6	,6
APROSS (Córdoba)	6	,6
IPROSS	6	,6
OSDEPYM	5	,5
AMEBPBA	5	,5
FEMEBA	4	,4
H. Británico	3	,3
SANCOR	3	,3
FEMECHACO	3	,3
ISNN (Neuquén)	2	,2
Luis Pasteur	2	,2
CEMIC	1	,1
W. Hope	1	,1
Total	1000	100,0

Tabla suplementaria 2. Centros participantes

Centro	n	%
Hospital Italiano de La Plata (PBA)	313	31,3
ICBA (CABA)	197	19,7
Sanatorio Mitre (CABA)	77	7,7
Instituto de Cardiología Juana Francisca Cabral (Corrientes)	68	6,8
Sanatorio Güemes (Chaco)	50	5,0
Hospital Italiano de Mendoza	40	4,0
San Gerónimo (Santa Fe)	34	3,4
Sanatorio Británico (Rosario)	32	3,2
Fundación médica de Río Negro y Neuquén	28	2,8
Hospital José María Cullen (Santa Fe)	21	2,1
Clínica IMA (PBA)	18	1,8
Hospital Español de Mendoza	16	1,6
Presidente Perón de Avellaneda (PBA)	15	1,5
Clínica Yunes (Santiago del Estero)	13	1,3
Clínica Vélez Sarsfield (Córdoba)	12	1,2
Sanatorio Nuestra Señora del Rosario (Jujuy)	12	1,2
Sanatorio Finochietto (CABA)	12	1,2
Hospital Naval (CABA)	11	1,1
Hospital de alta complejidad Juan Domingo Perón (Formosa)	10	1,0
Hospital Lagomaggiore (Mendoza)	7	0,7
Higa Penna de Bahía Blanca (PBA)	7	0,7
Hospital Castro Rendón (Neuquén)	5	0,5
Hospital El Carmen	1	0,1
Sanatorio Mayo (Córdoba)	1	0,1
Total	1000	100,0

- Tabaquismo (TBQ): Consumo habitual u ocasional de tabaco dentro del último año.
- Extabaquismo (Ex-TBQ): Ausencia de consumo de tabaco por un período igual o mayor a un año, habiendo sido tabaquista previamente.
- Dislipidemia (DLP): Colesterol total >200 mg/dL, C-LDL > 160 mg/dL o C-HDL <40mg/dL en hombres y <48 mg/dL, en mujeres.
- Obesidad (OBS): Índice de masa corporal ≥30.
- Antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular precoz (AHF): Antecedente de evento cardiovascular en familiares directos antes de los 55 años en hombres, y 65 años en mujeres.
- Sedentarismo: Realización de menos de 150 minutos semanales de actividad física.

Criterios de inclusión

- Angina estable: Dolor anginoso que no modificó sus características en cuanto a intensidad del dolor y estímulos desencadenantes en los últimos 3 meses.
- Angina inestable: Isquemia miocárdica en reposo o ante esfuerzos, manifestada como angina o equivalentes anginosos, sin biomarcadores de daño miocárdico objetivables en análisis de sangre.
- Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST: Isquemia miocárdica en reposo o ante esfuerzos, manifestada como angina o equivalentes anginosos, con biomarcadores de daño miocárdico objetivables en análisis de sangre. Sin elevación persistente del segmento ST.
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: Isquemia miocárdica en reposo o ante esfuerzos, manifestada como angina o equivalentes anginosos, con elevación persistente del segmento ST.
- Revascularización coronaria previa: Realización de angioplastia con balón o *stent*, sea programada de urgencia, en arterias coronarias epicárdicas. Revascularización quirúrgica mediante cirugía de revascularización miocárdica con *bypass* arterial o venoso.
- Presencia de lesiones coronarias epicárdicas severas no revascularizadas, objetivadas por estudio invasivo (CCG) o no invasivo (TC o RM); obstrucción de 70% o más, excepto tronco de coronaria izquierda que debe ser mayor del 50%.
- ACV isquémico: Isquemia cerebral focal asociada a un infarto encefálico permanente, con secuela neurológica motora o sensitiva o sin estas.

Cobertura	Promedio LDL (mg/dL)	Promedio HDL (mg/dL)	Promedio triglicéridos (mg/dL)
OSDE (*n* = 62)	82,36	38,36	126,77
PAMI (*n* = 65)	89,03	39,29	142,17
IOMA (*n* = 178)	91,79	42,63	160,83
IOSFA (*n* = 4)	120,25	47,00	189,50
GALENO (*n* = 83)	100,24	44,05	123,51
SMG (*n* = 16)	94,44	43,21	137,25
CEMIC (*n* = 1)	70,00	40,00	200,00
IAPOS (*n* = 5)	106,40	41,20	190,00
APROSS (Córdoba) (*n* = 3)	115,33	38,00	226,00
IOSCOR (*n* = 5)	75,00	42,50	139,50
MEDICUS (*n* = 8)	80,25	45,13	150,38
W. Hope (*n* = 1)	71,00	41,00	192,00
OMINT (*n* = 8)	87,25	43,63	112,14
OSECAC (*n* = 13)	96,70	39,38	183,54
OSEP (Mendoza) (*n* = 11)	94,96	42,94	179,40
OSPE (*n* = 8)	94,20	47,88	151,13
PROFE (*n* = 4)	109,00	31,75	210,75
SANCOR (*n* = 1)	140,00	60,00	127,00
Sistema Público de Salud (*n* = 13)	120,85	36,54	212,62
Unión Personal (*n* = 5)	93,66	46,40	132,20
OSSEG (*n* = 5)	75,68	35,75	188,25
AMEBPBA (*n* = 4)	85,55	35,75	246,25
FEMEBA (*n* = 4)	65,85	41,20	103,00
Sin Cobertura (*n* = 20)	97,71	37,33	160,88

Tabla Suplementaria 3. Valores promedios de LDL según cobertura médica

Tabla Suplementaria 4. Cumplimiento de metas terapéuticas de LDL según cobertura (se incluyen aquellas coberturas representadas por al menos 50 participantes)

Cobertura	Meta Guía SAC (C-LDL <70mg/dL)	Meta Guía ESC (C-LDL <55 mg/dL)
OSDE	45%	29%
PAMI	39%	15%
IOMA	31%	19%
GALENO	26 %	13%

- AIT: Accidente isquémico transitorio. Déficit neurológico focal brusco de menos de 24 h de duración, sin secuelas físicas ni en estudios de imagen.
- Enfermedad vascular periférica sintomática: Obstrucción de cualquiera de las arterias de miembros inferiores, desde ilíacas primitivas, parcial (mayor del 70%) o total, por placas de colesterol, que generan síntomas de claudicación intermitente.
- Claudicación intermitente: Dolor muscular o calambre en músculos de miembros inferiores producido al caminar, que disminuye con el reposo.
- Estenosis carotídea: Obstrucción de más del 70% de la luz de carótida interna derecha o izquierda por placa de colesterol.

Lista de subinvestigadores por centro

- Hospital Italiano de La Plata: María Pilar López Santi, Nahuel Monti
- ICBA: Federico Weckesser
- Sanatorio Mitre: Sebastián Mrad
- Juana Cabral: Marilín Traviesa, Diego Picchio
- Sanatorio Güemes (Chaco): Juan Roa
- Hospital Italiano Mendoza: Ludmila Morcos, Andrés Nadal
- San Gerónimo: Fiama Caimi
- Sanatorio Británico Rosario: Julieta Cocco
- Fundación Médica de Río Negro y Neuquén: María Lara Vitulich, Celeste Zanoni
- Clínica IMA: Diego Novielli
- Hospital Español de Mendoza: Marcia Zuloaga
- Presidente Perón (Avellaneda): Rodrigo Ocampos
- Hospital José María Cullen: Mariana Salcerini
- Clínica Yunes: Fernando Orellana
- Clínica Vélez Sarsfield: Macarena Grassi
- Sanatorio Nuestra Señora del Rosario: Rosana Carolina Benítez
- Sanatorio Finochietto: Melissa Antonioli
- Hospital Naval: Lucas Campana
- Hospital de Alta Complejidad Juan Domingo Perón de Formosa: César Villalba
- Hospital Lagomaggiore: Belén Barrionuevo
- HIGA Penna de Bahía Blanca: Daiana Alzogaray
- Hospital Castro Rendón: Rubén Catacata
- Hospital El Carmen: Celeste Vera
- Sanatorio Mayo: Camila Ferreira Campos