

Artículo Original de Investigación

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 achievement of therapeutic goals in high cardiovascular risk patients in Argentina

Alan Rodrigo Sigal, Melisa Antonioli, Pilar López Santi, Nicolas Aquino, Ezequiel Lerech, Fernando Botto

En representación del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC). Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Junio de 2021

Aceptado después de revisión

el 31 de Julio de 2021

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

- Estudio patrocinado por AMGEN.

Palabras clave:

Estatinas.

Prevención secundaria.

Riesgo cardiovascular.

Metas de LDL

Keywords:

Statins.

Secondary prevention.

Cardiovascular risk.

LDL values.

RESUMEN

Introducción: Un pilar para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes en prevención secundaria es el correcto manejo del tratamiento hipolipemiante. Las estatinas en altas dosis, el ezetimibe, y los inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) son las principales herramientas farmacológicas para este fin. A pesar de la evidencia a favor de estas terapéuticas, existe una subutilización de las mismas. En Argentina existe escasa información sobre la calidad del tratamiento hipolipemiante, y qué porcentaje de pacientes en prevención secundaria se encuentran con un perfil lipídico controlado acorde a guías.

Material y métodos: Diseñamos un estudio 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 a CONAREC. Se recolectaron datos desde Marzo al mes de Agosto del 2020. Se relevó el tratamiento hipolipemiante, los motivos detrás de la no utilización de estatinas en dosis adecuadas, y los valores de perfil lipídico.

Resultados: Se incluyeron 1.000 pacientes consecutivos de 24 centros. Un 85.9% se encontraba bajo tratamiento con estatinas, 4.8% con ezetimibe, 2.4% con fibratos, y 13% sin tratamiento. De aquellos pacientes en tratamiento con estatinas, un 67% recibía estatinas en altas dosis. El valor promedio de LDL fue de 94 (90,6 – 97,8) mg/dl, el de HDL 41 (40,7 – 42,6) mg/dl, y el de triglicéridos 151 (142,9 – 159,8) mg/dl. El 30% se encontraba con valores por debajo del corte de 70 mg/dl. El 16% presentaba valores por debajo de 55 mg/dl. Un 37% de los pacientes presentaba 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 sub-tratamiento se reflejó en los valores de LDL, con más de ⅓ de los pacientes fuera de rango terapéutico.

Use of lipid-lowering agents and achievement of therapeutic goals in high cardiovascular risk patients in Argentina

ABSTRACT

Introduction: A keystone for the reduction of cardiovascular risk in patients in secondary prevention is a correct management of lipid-lowering treatment. High-dose statins, ezetimibe, and PCSK9i are the main tools that we have for these patients to meet therapeutic LDL cholesterol goals. Despite the overwhelming evidence in favor of these therapies, there is a great underutilization of them worldwide. There is scarce information available in Argentina about the quality of lipid-lowering treatment, and what percentage of patients in secondary prevention present a controlled lipid profile according to guidelines.

Material and Methods: We designed a multicenter, cross-sectional study in patients in secondary prevention of cardiovascular events included prospectively and consecutively in hospitals of Argentina that have a Medical Residence system affiliated to CONAREC. Data collection was

carried out from March to August 2020. The lipid-lowering treatment received by patients, the reasons behind the non-use of statins in adequate doses, if so, and the lipid profile values were collected.

Results: 1,000 consecutive patients from 24 centers, corresponding to 11 provinces, were included. There was 85.9% treated with statins, 4.8% with ezetimibe, 2.4% with fibrates, and 13% without treatment. Between patients receiving statin therapy, 67% received high-dose statins. Among the total population, 509 patients had an LDL measurement within the last 6 months. The mean LDL value was 94 mg/dl, HDL 41 mg/dl, and triglycerides 151 mg/dl. Thirty percent had values below the 70 mg/dl cut-off point and 16% below 55 mg/dl. In 37% of patients, LDL >100 mg/dl was observed.

Conclusions: In this multicenter study of secondary prevention performed in Argentina, just over half of patients presented high-dose statin treatment, with little use of ezetimibe. Under-treatment was reflected in LDL values, with more than 2/3 of the patients outside the therapeutic range, and therefore with a higher risk of suffering new cardiovascular events.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes en prevención secundaria de eventos cardiovasculares presentan un elevado riesgo de padecer un nuevo evento, siendo el mismo superior al 10% a 10 años¹. Dentro de los marcadores de mayor riesgo, sabemos que los valores elevados de colesterol LDL lo aumentan de forma directa, y por lo tanto representan uno de los principales objetivos terapéuticos².

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. Los mismos, han demostrado reducciones significativas de eventos cardiovasculares mayores³. A su vez, el tratamiento con estatinas en alta intensidad es aún más efectivo para disminuir la ocurrencia de eventos⁴.

Recientemente, los inhibidores de PCSK9 han generado un nuevo cambio de paradigma en el tratamiento hipolipemiante, disminuyendo aún más el riesgo cardiovascular al disminuir el LDL a valores de hasta 30mg/dl en promedio en pacientes en tratamiento con estatinas⁵.

A raíz de esta evidencia, las guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales recomiendan el uso de estatinas en alta intensidad en pacientes en prevención secundaria, marcando los objetivos terapéuticos, pero insistiendo que a mayor reducción de LDL es mayor la reducción del riesgo cardiovascular⁶.

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 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 Argentina, el cumplimiento de las metas terapéuticas, y la potencial indicación de tratamiento con iPCSK9.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se desarrolló un estudio de corte transversal de pacientes incluidos en forma prospectiva, consecutiva y multicén-

trica, en hospitales de la República Argentina que poseen sistema de Residencia Médica, afiliados al Consejo Argentino de Residentes de Cardiología. 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 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 LDL (n=509).

Población

Criterios de inclusión:

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

- **Síndrome coronario agudo:** Angina inestable, infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST (IAMSEST), IAM con elevación del segmento ST (IAMEST).
- **Angina estable:** Dolor anginoso que no modificó sus características en cuanto a intensidad del dolor y estímulos desencadenantes en los últimos 3 meses.
- **Angina crónica estable** con prueba funcional (SPECT, ergometría, eco estrés) con isquemia objetivable.
- **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 percutánea** (con balón o stent, programada o de urgencia) o quirúrgica previa mediante cirugía de revascularización miocárdica con bypass arterial o venoso.
- **Presencia de lesiones coronarias epicárdicas severas** (70% o más, excepto tronco de coronaria izquierda que debe ser mayor a 50%) no revascularizadas objetivadas por estudio invasivo (cinecoronariografía) o no invasivo (TC o RMN).
- **ACV isquémico:** isquemia cerebral focal asociada a un infarto encefálico permanente, con o sin secuela neurológica motora o sensitiva.
- **AIT isquémico:** Accidente isquémico transitorio. Déficit neurológico focal brusco de menos de 24 horas de duración, sin secuelas físicas ni en estudios de imagen.
- **Enfermedad vascular periférica sintomática** por claudicación intermitente o revascularización por obstrucción de cualquiera de las arterias de miembros inferiores, desde ilíacas primitivas, parcial (mayor a 70%) o total, por placas de colesterol.
- **Claudicación intermitente:** Dolor muscular o calambre en músculos de miembros inferiores al caminar, que disminuye con el reposo.
- **Estenosis carotídea:** obstrucción mayor a 70% de la luz de carótida interna derecha o izquierda por placas de colesterol 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 auto o hetero administrada, ya sea estando internados o en una consulta ambulatoria. La carga de datos se realizó on-line 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 LDL:** el cumplimiento de las metas terapéuticas de LDL se realizó en base a los pacientes que disponían de un laboratorio en los últimos 6 meses con medición de LDL, 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 u 80 mg, ó rosuvastatina 20 o 40 mg). En relación al 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 LDL según guía de dislipemia ESC 2019 (*Eur Heart J* 2020):
 - i. Prevención secundaria: <55 mg/dl
 - ii. 2do evento vascular en 2 años: <40 mg/dl
 - Meta de LDL según documento de posición de uso apropiado de estatinas de la Sociedad Argentina de Cardiología de 2018⁷: menor a 70 mg/dl
- 4- Para definir la potencial indicación de iPCSK9 según documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología de 2017⁸: LDL mayor a 100 mg/dl a pesar de tratamiento con estatinas de alta intensidad en dosis máximas (Atorvastatina 40 u 80 mg, Rosuvastatina 20 o 40 mg) + Ezetimibe, o incapacidad de recibir dosis adecuadas de estatinas por intolerancia a las mismas 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 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° 25.326, 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 desvío estándar o mediana y rango intercuartiles, dependiendo de su distribución. La normalidad de las mismas fue evaluada mediante herramientas gráficas (histogramas, gráficos de distribución normal, etc.) y el test de Shapiro-Wilk o de Kolmogorov-Smirnov según corresponda. Las variables categóricas se expresan mediante números y porcentajes.

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

La comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba de Chi Cuadrado.

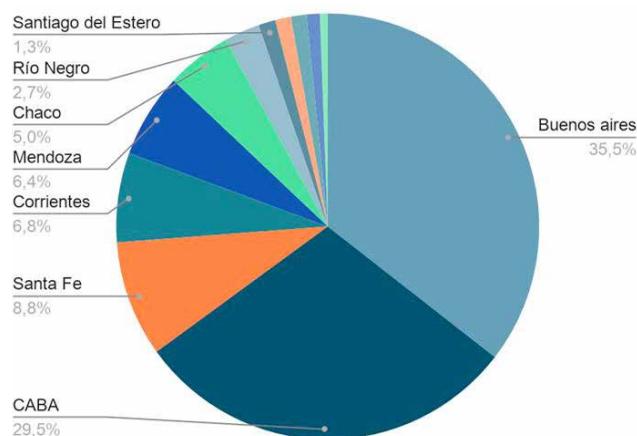


FIGURA 1.
Provincias con centros participantes.

RESULTADOS

Se incluyeron 1.000 pacientes, provenientes de 24 centros de CABA y de 11 provincias: 35.5% fueron de la provincia de Buenos Aires, 29.5% de CABA, 8.8% de Santa Fe, 6.8% de Corrientes, 6.4% de Mendoza, 5% de Chaco, 2.7% de Río Negro, 1.3% de Santiago del Estero, 1.2% Córdoba y Jujuy, 1% de Formosa y 0.6% de Neuquén (Figura 1). En (Tabla Supl.1) se pueden ver los centros participantes y los subinvestigadores de cada centro.

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, que destaca que la hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente (80%), seguida por dislipidemia (55.6%) y diabetes (33.7%).

En material suplementario disponible online, se señalan las variables solicitadas en formulario de carga, las definiciones de factores de riesgo, distribución de pacientes según cobertura (Tabla Supl.2); valores promedios de LDL según cobertura médica (Tabla Supl.3); y el cumplimiento de metas terapéuticas de LDL según cobertura en al menos 50 participantes (Tabla Supl.4).

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). Ochenta y un por ciento 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), siendo atorvastatina en dosis de 40-80 mg/día la más utilizada, como se aprecia en la Tabla 2. A su vez, fue la estatina más indicada en estos pacientes, seguida por rosuvastatina y simvastatina.

TABLA 1.
Características Basales.

	Nro de sujetos	%
Edad (media y DE) años	68,09 (DE 12,6)	
Sexo Masculino	756	75.6%
HTA	800	80%
Dislipemia	556	55.6%
Diabetes tipo II no IR	243	24.3%
Diabetes tipo II IR	94	9.4%
Sedentarismo	561	56.1%
Sobrepeso	524	52.4%
Tabaquismo	205	20.5%
Ex tabaquismo	399	39.9%
Angina Inestable	217	21.7%
IAMSEST	215	21.5%
IAMCEST	217	21.7%
ACE	70	7%
Revascularización	421	42.1%
ACV/AIT	108	10.8%
EVP	161	16.1%
Enf Carotidea	50	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.

	5mg	10mg	20mg	40mg	80mg
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%	-

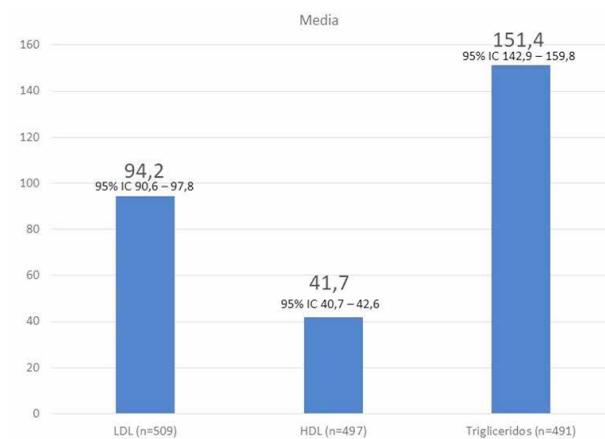


FIGURA 2.
Valores de HDL colesterol, LDL colesterol y Triglicéridos.

TABLA 3

Cumplimiento de metas según guías.

Metas	Cumple	No Cumple
Guía SAC, <70mg/dl (n=509)	30%	70%
Guía ESC, <55 mg/dl (n=509)	16%	84%
Guía ESC, 2 eventos, <40mg/dl (n=83)	5%	95%

Metas de 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 2*. El promedio de 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 LDL, el 30% cumplió las mismas según la guía SAC, y el 16% según la guía ESC (*Figura 3 - Tabla 3*). De acuerdo a la indicación de estatinas en altas dosis versus NO altas dosis, cumplió las metas SAC 40,6% vs 24,6% (p<0.001), y 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 a los pacientes que sufrieron 2 eventos o más en los últimos 2 años (n=83), sólo el 5% cumplió con la meta ESC de LDL menor a 40mg/dl.

En relación al análisis de la potencial indicación de iPCSK9, un 37% presentaban LDL mayor a 100 mg/dl. En este último grupo, 38% se encontraban bajo tratamiento con estatinas en altas dosis, y 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 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 este registro multicéntrico nacional, de 1.000 pacientes en prevención secundaria de eventos cardiovasculares, poco más de la mitad se encontraban con dosis alta de estatinas, y en porcentaje muy bajo, asociadas a ezetimibe. El valor promedio de 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, solo 30% se encontraba cumpliendo metas terapéuticas según la guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología (LDL <70 mg/dl), y solo 16% de la Sociedad Europea de Cardiología (LDL <55 mg/dl). El cumplimiento de metas terapéuticas fue mayor en aquellos pacientes medicados con altas dosis de estatinas.

Adicionalmente, 37% de los pacientes presentaban valores de LDL mayores a 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 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 ECV todavía representan una de cada tres muertes.

El tratamiento hipolipemiente juega un rol crítico en el pronóstico de los pacientes en prevención secundaria. Sin embargo, un adecuado manejo de los niveles de colesterol 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 LDL genera una disminución del riesgo de forma directa (*Eur Heart J 2017*).

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 placebo⁹. 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 40mg¹⁰. El estudio **IMPROVE-IT** demostró que en pacientes post IAM el agregado de ezetimibe a simvastatina 40 mg produjo una reducción aún mayor del LDL, y se acompañó consecuentemente de una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares¹¹. Luego de la publicación de numerosos

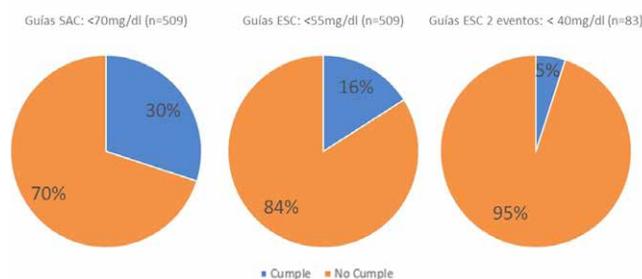


FIGURA 3.

Cumplimiento de metas terapéuticas de LDL según Guías.

ensayos clínicos aleatorizados de gran escala, el metaanálisis realizado por el grupo **CTT** (*Lancet 2010*) demostró que por cada 38,6 mg/dl de descenso de los valores de colesterol 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 atorvastatina 80 mg redujo un 16% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en comparación a 40mg¹², o el estudio **TNT** que demostró una reducción del 22% del riesgo de eventos al comparar atorvastatina 80 mg contra 10 mg¹³. Esto se confirmó nuevamente con un metaanálisis del **CTT** (*Lancet 2010*), que demostró que el uso de estatinas en alta intensidad produce una reducción del 15% del riesgo de eventos cardiovasculares mayores comparado con estatinas de menor intensidad.

Los inhibidores de PCSK9 han profundizado el concepto de que a mayor reducción de LDL mayor es la reducción de riesgo. Estas drogas disminuyen significativamente los valores de 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 LDL entre un 40 y un 70% más comparado con placebo, y un 30% más comparado con ezetimibe¹⁴. 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, LDL mayor a 70 mg/dl y tratamiento con estatinas, fueron aleatorizados a recibir evolocumab o placebo. El valor promedio de LDL se redujo de un basal de 92 mg/dl a 30 mg/dl, y se redujo 15% el riesgo de un combinado de eventos cardiovasculares que incluía muerte cardiovascular, IAM, ACV, angina inestable y revascularizaciones¹⁵. 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 inestable¹⁶.

Ante tanta evidencia de que la reducción del colesterol 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, apuntando 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 (*Rev Argent Cardiol 2018*). 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 (*Eur Heart J 2020*).

En cuanto al uso de iPCSK9, dado el alto costo que presenta su indicación, 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, se recomienda su consideración en pacientes en prevención secundaria que tienen un valor de colesterol LDL mayor a 100 mg/dl, con dosis máxima tolerada de estatinas en combinación con ezetimibe, o con intolerancia claramente documentada (*Rev Argent Cardiol 2017*).

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 en Estados Unidos en 2008 de 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 cardiovascular¹⁷. 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 prescriptor¹⁸.

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, siendo en distintas series de hasta 15%, cuando en ensayos aleatorizados, doble ciego, como el **HOPE-3**, la incidencia apenas superaba el 5%, y era solo 1% mayor que en el grupo placebo¹⁹. Otro efecto adverso inicialmente reportado es el deterioro cognitivo por disminución excesiva del LDL²⁰. 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 estatinas²².

En relación a las **limitaciones** de este 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 que esto haya cambiado las características del acceso al tratamiento médico de los pacientes, e influenciar así los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES.

Es de destacar que en Argentina solo 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 hipolipemiente con estatinas en 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. De esto se desprende que es fundamental incentivar el uso correcto y sostenido de estatinas en alta intensidad, y el control estricto del colesterol LDL

• **TABLAS SUPLEMENTARIAS:**

(disponible en full text de versión online)

BIBLIOGRAFIA

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et 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.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, 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.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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 (9753): 1670-1681.
- Alturki A, Marafi M, Dawas A, 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(12): 1869-75.
- Rey R, Giunta G, Lorenzatti A, et al. Actualización del consenso de prevención cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2016; 84 (2).
- Masson W, Cafferatta A, Corral P, et al. Uso apropiado de las estatinas en la Argentina: Documento de posición. *Rev Argent Cardiol* 2018; 86 (1).
- Giunta GA, Boskis M, Corral P, et al. Recomendaciones para el uso de inhibidores de PCSK9. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2017; 85 (6).
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344 (8934): 1383-89.
- Sacks FM, Pfeffer MD, Moye LA, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
- Cho L, Rocco M, Colquhoun D, et al. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30: 297-304.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.
- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155: 772-79.
- Wei MY, Ito MK, Cohen JD, et al. 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 (5): 472-83.
- Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 739-47.
- Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* 2004; 117: 823-29.
- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633-43.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD003160.