



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Estrategias de tratamiento de las dislipemias en prevención primaria y secundaria. Registro de la Sociedad Española de Arteriosclerosis



Victoria Marco-Benedí^{a,b}, Ana M. Bea^a, Rosa M. Sánchez Hernández^c,
Núria Plana^d, Pedro Valdivielso^e y Fernando Civeira^{a,b,*}

^a Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, CIBERCV, Zaragoza, España

^b Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^c Sección de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^d Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo, Hospital Universitari Sant Joan, Reus, Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili (IISPV), CIBERDEM, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, España

^e Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, España

Recibido el 4 de octubre de 2021; aceptado el 16 de marzo de 2022

Disponible en Internet el 30 de mayo de 2022

PALABRAS CLAVE

Estatinas;
Prevención primaria;
Prevención
secundaria

Resumen

Introducción: Los estudios clínicos reflejan que los pacientes con riesgo cardiovascular elevado todavía están lejos de alcanzar los objetivos terapéuticos, especialmente de los niveles de cLDL. Si el manejo de estos pacientes en unidades especializadas difiere de otros escenarios no es conocido.

Pacientes y métodos: Se seleccionaron 61 Unidades de Lípidos certificadas en el Registro de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis para la recogida de datos del estudio. Se incluyeron 3.58 sujetos > 18 años que cumplieran los criterios de hipercolesterolemia (colesterol LDL $\geq$ 160 mg/dL o colesterol no HDL $\geq$ 190 mg/dL) sin hipercolesterolemia familiar. Un total de 1.665 sujetos fueron estudiados con un tiempo medio de seguimiento de 4,2 años.

Resultados y conclusiones: Un total de 42 sujetos tuvieron un evento cardiovascular desde su inclusión en el Registro, que supone 0,6%. No hubo diferencias en el tratamiento utilizado al inicio del seguimiento entre los sujetos con y sin evento prospectivo. El cLDL mejoró durante el seguimiento, pero 50% de los pacientes no alcanzaron los objetivos terapéuticos en la visita

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: civeira@unizar.es (F. Civeira).

final del seguimiento. Se observó un aumento del uso de tratamiento hipolipemiante de alta potencia, incluyendo los inhibidores de PCSK9 en un 16,7% de los sujetos con recurrencias.
© 2022 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Statins;
Primary prevention;
Secondary prevention

Dyslipidemia treatment strategies in primary and secondary prevention. Dyslipemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society

Abstract

Introduction: Clinical studies show that patients with high cardiovascular risk are still far from reaching the therapeutic objectives, especially of the levels of LDL cholesterol. If the management of these patients in specialized units differs from other scenarios is known.

Patients and methods: 61 certified Lipid Units were selected in the Registry of Dyslipemias of the Spanish Arteriosclerosis Society for the collection of study data.

The study included 3958 subjects >18 years of age who met the criteria for hypercholesterolemia (LDL cholesterol ≥ 160 mg/dL or non-HDL cholesterol ≥ 190 mg/dL) without familial hypercholesterolemia. A total 1,665 subjects were studied with a mean follow-up time of 4.2 years.

Results and conclusions: A total of 42 subjects had a cardiovascular event since their inclusion in the Registry, which represents 0.6%. There were no differences in the treatment used at follow-up, but 50% of the patients did not reach the therapeutic goals at the visit end of follow-up. An increase in the potency of the lipid-lowering treatment was observed, including PCSK9 inhibitors use in 16.7% of subjects with recurrences.

© 2022 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los estudios de práctica clínica siguen mostrando que la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular (cV) aterosclerótica no alcanzan los objetivos terapéuticos de los principales factores de riesgo. La cohorte EUROASPIRE V muestra que solo un tercio de los pacientes en prevención secundaria estaban en objetivos del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) establecido por las guías europeas¹. Esta situación se debe, entre otras razones, a una intensificación insuficiente del tratamiento hipolipemiante relacionado con la inercia terapéutica, sin olvidar, por otra parte, los problemas de cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes².

La falta de consecución de objetivos de cLDL se relaciona directamente con una mayor incidencia de recurrencias de la enfermedad CV aterosclerótica y conlleva un elevado coste económico y social³. Por lo tanto, es necesario conseguir que el personal sanitario, por un lado, y los propios pacientes por el otro, hagan un uso adecuado de los recursos terapéuticos disponibles. Entre ellos se encuentra el uso de estatinas de alta potencia en grupos de alto riesgo, que incluyen: sujetos con concentraciones muy elevadas de cLDL, sujetos afectados por una forma genética grave de hipercolesterolemia, como la hipercolesterolemia familiar (HF), y pacientes que ya han sufrido un evento CV. En todos estos sujetos, el propósito es alcanzar una disminución de cLDL de, al menos, > 50%⁴.

Los objetivos de este análisis se basan en evaluar las diferencias en las estrategias de tratamiento hipolipemiante en pacientes en prevención primaria y secundaria atendidos en una Unidad de Lípidos, incluyendo las diferentes pautas de tratamiento hipolipemiante y su intensidad en el momento de inclusión en el registro, así como los cambios en el mismo durante el seguimiento. Además, como objetivos secundarios se establecieron identificar el impacto del diagnóstico de enfermedad CV en los cambios de pautas de hipolipemiantes y la importancia del tipo de tratamiento en la recurrencia de eventos CV.

Pacientes y métodos

Los datos de este estudio fueron obtenidos del Registro de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Se trata de un registro nacional, anonimizado y multicéntrico, donde 61 Unidades de Lípidos certificadas y distribuidas a lo largo de las diferentes comunidades autónomas de España, introducen la información de pacientes atendidos en dichas unidades con algún trastorno en el metabolismo de los lípidos⁵.

Los criterios de inclusión y la recopilación de datos fueron estandarizados antes del reclutamiento de casos. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente incluido en el estudio, el protocolo de estudio se ajusta a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975, y el protocolo de estudio ha sido aprobado pre-

viamente por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Este análisis incluye a todos los pacientes mayores de 18 años que cumplían los criterios de hipercolesterolemia no HF. Incluyendo pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia poligénica, hiperlipemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia o dislipemia secundaria con cLDL $\geq$ 160 mg/dL o colesterol no HDL $\geq$ 190 mg/dL. Se consideró HF aquellas hipercolesterolemias con presencia de variante patogénica en los genes responsables de HF (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *APOE*).

Variables de estudio

El registro incluye, entre otros datos, antecedentes de salud personal y familiar, antropometría, examen físico (tensión arterial, peso, talla, índice de masa corporal [IMC]) datos de parámetros bioquímicos, presencia de enfermedad CV, edad en la que comenzó el tratamiento con estatinas, historial de tratamiento hipolipemiente.

La enfermedad cardiovascular fue definida como: coronaria (infarto de miocardio, procedimiento de revascularización coronaria, muerte súbita), cerebral (accidente cerebrovascular isquémico con déficit neurológico > 24 horas sin evidencia de sangrado en las pruebas de imagen cerebral), vascular periférica (claudicación intermitente con índice tobillo-brazo < 0,9 o revascularización arterial de miembros inferiores) o aneurisma aórtico abdominal sintomático o asintomático.

Hipertensión arterial se definió como presión arterial sistólica $\geq$ 140 mmHg o presión arterial diastólica $\geq$ 90 mmHg o consumo de medicación antihipertensiva.

La diabetes mellitus (DM) se definió con valores de glucosa plasmática en ayunas $\geq$ 126 mg/dL, HbA1c $\geq$ 6,5% o tratamiento con medicamentos hipoglucemiantes. La variable tabaquismo, se definió como fumador actual cuando el consumo era de, al menos, un cigarrillo en el último mes, exfumador cuando el sujeto llevaba al menos un mes sin fumar nada, y no fumador cuando no habiendo fumado nada en el último mes el número de cigarrillos fumados a lo largo de toda la vida era inferior a 50. El tabaquismo actual se definió como fumador actual tabaquismo actual o exfumador de menos de un año, considerándose como un sujeto fumador de al menos 50 cigarrillos en su vida. La potencia de las estatinas se definió de acuerdo a los criterios del documento del tratamiento de la hipercolesterolemia de las Sociedades Americanas de cardiología⁴.

Seguimiento de pacientes

Un total de 1.665 sujetos del estudio tenían información de seguimiento clínico por parte las unidades. El seguimiento medio fue de 4,2 años. Los datos de evolución clínica incluyen: nuevos episodios CV, DM o hipertensión arterial; datos antropométricos: TA sistólica y diastólica, peso e IMC, datos analíticos: colesterol total, colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos, ácido úrico, creatinina, apolipoproteína B, glucosa, GGT, ALT, AST, y cambios en el tratamiento hipolipemiente. El cLDL se calculó por la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos eran inferiores a 400 mg/dL.

Realizamos este estudio de acuerdo con la Declaración de Helsinki para la protección de los derechos y el bienestar de las personas que participan en la investigación biomédica.

Análisis estadístico

Las variables se resumieron como media (desviación estándar) para las variables con distribución normal, mediana (rango intercuartil) para las variables sin distribución normal, o porcentaje para las variables cualitativas. Las diferencias no ajustadas entre los grupos se realizaron con las pruebas *t* de Student, Kruskal-Wallis o χ^2 , según correspondiera. Todos los análisis de datos fueron realizados con SPSS versión 21.

Resultados

Características clínicas

Los pacientes se dividieron en prevención primaria y secundaria, 3.439 y 519 sujetos con edades medias de 51 y 57 años, respectivamente. Las principales características de los dos grupos se presentan en la [tabla 1](#). Se encontraron diferencias entre los parámetros antropométricos y bioquímicos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, cHDL y lipoproteína (a) (Lp(a)). También, como era de esperar, respecto a las comorbilidades asociadas, había más hipertensos, diabéticos y fumadores en prevención secundaria. En cuanto a la duración del tratamiento con estatinas, los pacientes en prevención secundaria llevaban más años de tratamiento (media 8,3 años vs. 5,3 años en pacientes en prevención primaria). Un total de 2.270 (66,0%) de sujetos en prevención primaria y 482 (92,9%) en prevención secundaria tenían historia de tratamiento hipolipemiente en el momento de ser incluidos en el registro.

En la [tabla 2](#) se describen los fármacos hipolipemiantes que llevaban los sujetos en el momento de ser incluidos en el registro. Los fármacos más utilizados fueron las estatinas que se prescribieron en 73,8% en los sujetos de prevención primaria y 87,3% en secundaria. Más de 50% de los sujetos en secundaria llevaban tratamiento con ezetimiba. El uso de fibratos estaba presente en torno a 8% de los sujetos sin diferencias entre grupos. El tratamiento fue significativamente diferente en prevención primaria y secundaria, y casi 90% de los sujetos en prevención secundaria de los que llevaban una estatina, ésta era de alta potencia ([Tabla Suplementaria 1](#)).

Las principales combinaciones de tratamiento en el momento de inclusión en el registro se describen en la [Tabla Suplementaria 2](#); 19,6% en prevención primaria llevó la combinación estatina más ezetimiba y 50,9% en prevención secundaria. Cuando se utilizó la combinación fueron nuevamente la atorvastatina y la rosuvastatina las estatinas más empleadas. No hubo diferencias en la utilización de la combinación estatinas más fenofibrato que solo fue utilizada en alrededor de 7% de los sujetos tanto en prevención primaria como secundaria. En este caso, la utilización de la pravastatina fue mayor, llegando a 24,1% en prevención primaria.

La potencia de las estatinas en el momento de inclusión en el registro se describe en la [tabla 3](#); 75% de los suje-

Tabla 1 Características clínicas y bioquímicas basales en los sujetos del Registro divididos en prevención primaria y secundaria

Media (DE) / porcentaje [n]	Primaria		Secundaria		p
	n	Media (DE)/%	n	Media (DE)/%	
Edad (años)	3.439	51 (±12)	519	57 (±10)	< 0,001
Sexo, mujeres % [n]	3.439	50,2 [1.728]	519	29,7 [154]	< 0,001
Peso (kg)	3.424	75,3 (±14)	516	79,4 (±13,2)	< 0,001
IMC (kg/m ²)	3.422	27,2 (±4)	516	28,5 (±4)	< 0,001
Cintura (cm)	3.019	92,9 (±12,2)	414	99,0 (±12)	< 0,001
Tensión arterial sistólica (mmHg)	3.321	131,2 (±17)	496	135,0 (±19)	< 0,001
Tensión arterial diastólica (mmHg)	3.319	80,0 (±10)	496	80,1 (±10)	0,038
Hipertensión, % [n]	3.391	27,0 [914]	510	55,3 [282]	< 0,001
Diabetes mellitus 2, % [n]	3.406	11,1 [378]	513	31,8 [163]	< 0,001
Historia de tabaquismo, % [n]	3.019	31,7 [980]	414	46,4 [192]	< 0,001
Paquetes cigarrillos al día x años fumando	980	24,7 (18,8)	192	37,3 (26,2)	< 0,001
Historia de tratamiento hipolipemiente previo, % [n]	3.439	66,0 [2270]	519	92,9 [482]	< 0,001
Tiempo con estatinas (años)	2.586	5,3 (±6)	383	8,3 (±6,7)	< 0,001
Colesterol total sin tratamiento (mg/dL)	3.439	314 (±70,0)	519	323 (±83,7)	< 0,005
Triglicéridos sin tratamiento (mg/dL)	3.438	155 (104-260)	519	188 (126-288)	< 0,001
cHDL sin tratamiento (mg/dL)	3.439	54,1 (±16,7)	519	46,5 (±14,6)	< 0,001
cLDL sin tratamiento (mg/dL)	2.938	222 (±72,9)	440	229 (±73,0)	0,016
No-cHDL sin tratamiento (mg/dL)	3.439	260,1 (±68,5)	519	277,7 (±82,1)	< 0,001
Lipoproteína (a) (mg/dL)	2.156	26,7 (9,36-77,9)	286	48,5 (12-99,6)	< 0,001
Glucosa sin tratamiento (mg/dL)	3.078	99,8 (±24,4)	453	114,21 (±36,5)	< 0,001

Datos continuos expresados como media (DE); los datos categóricos se expresan como porcentajes (número); los datos cuantitativos expresados con intervalos (mediana – rango intercuartílico).

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, Colesterol No-HDL.

Tabla 2 Fármacos hipolipemiantes a la inclusión en el Registro en sujetos en prevención primaria y secundaria

Fármaco	Primaria n = 3439	Secundaria n = 519	P
Estatinas, % [n]	73,8 [2539]	87,3 [453]	< 0,001
Ezetimiba, % [n]	20,8 [717]	53,0 [275]	< 0,001
Fibratos, % [n]	8,3 [285]	8,1 [42]	0,280
Otros tratamientos, % [n]	2,0 [70]	5,0 [26]	< 0,05

Tabla 3 Intensidad estatinas a la inclusión en el Registro en sujetos en prevención primaria y secundaria

Potencia estatinas	Primaria n = 2539	Secundaria n = 453	p
Alta, % [n]	1.277	36,3 [921]	< 0,001
Media, % [n]	1.260	45,8 [1162]	
Baja, % [n]	479	17,9 [456]	

tos en prevención secundaria llevaban una estatina de alta potencia que sería la pauta recomendable por las guías. En la [tabla suplementaria 3](#) se describe la dosis media diaria de estatina. Las dosis fueron más altas en prevención secundaria que en prevención primaria para todas las estatinas, aunque alcanzaron significación estadística solamente en el caso de rosuvastatina, simvastatina y atorvastatina. La dosis media de las estatinas en prevención secundaria está próxima a la dosis máxima recomendada, sin embargo, es de

aproximadamente 50% en aquellos sujetos en prevención primaria.

En la [tabla 4](#) se describen las características antropométricas, antecedentes personales, factores de riesgo y concentraciones lipídicas sin tratamiento de aquellos sujetos que habían tenido un evento CV o no habían sufrido un evento CV. Se presentan los datos de acuerdo con si los sujetos habían tenido o no, un CV durante el seguimiento. El seguimiento medio de los 1.665 sujetos con datos de

Tabla 4 Características basales clínicas y bioquímicas SIN TRATAMIENTO de los sujetos con seguimiento dependiendo si han tenido evento cardiovascular en la evolución

	ECV NO n = 1.623	ECV SÍ n = 42	p
Edad (años)	54,0 (47,0-61,0)	58,0 (53,0-65,3)	0,001
Sexo, mujeres % (n)	46,6 (737)	42,9 (18)	0,630
Peso (kg)	76,3 (66,4-84,1)	74,8 (65,9-85,4)	0,848
IMC (kg/my)	27,2 (25,0-30,0)	27,2 (25,0-30,3)	0,678
Cintura (cm)	93,0 (85,0-102)	94,0 (87,0-101)	0,495
Tensión arterial sistólica (mmHg)	131 (120-144)	133 (119-154)	0,529
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,0 (74,0-87,0)	81,0 (74,0-86,0)	0,806
Hipertensión, % (n)	34 (538)	50 (21)	0,094
Enfermedad cardiovascular, % (n)	16,6 (263)	45,2 (19)	< 0,001
Diabetes mellitus 2, % (n)	14 (222)	28,6 (12)	0,029
Fumador, % (n)	20,4 (323)	14,3 (6)	0,734
No fumador, % (n)	43,8 (693)	42,9 (18)	
Ex fumador, % (n)	34,7 (548)	42,9 (18)	
Paquetes cigarrillos al día /año	25,0 (14,0-38,0)	36,0 (27,0-65,0)	0,015
Tratamiento hipolipemiente, % (n)	87,5 (1384)	97,6 (41)	0,049
Duración de estatinas (años)	4,00 (1,00-9,00)	6,00 (2,00-10,0)	0,086
Colesterol total sin tratamiento (mg/dL)	292 (265-330)	297 (268-332)	0,734
Triglicéridos sin tratamiento (mg/dL)	159 (105-250)	160 (109-252)	0,563
cHDL sin tratamiento (mg/dL)	52,0 (43,0-63,0)	49,0 (40,0-58,25)	0,099
cLDL sin tratamiento (mg/dL)	201 (180-236)	209 (173-238)	0,725
No-cHDL sin tratamiento (mg/dL)	236 (211-275)	250 (213-282)	0,381
Lp(a) (mg/dL)	29,3 (10,5-81,0)	59,5 (33,1-120)	0,001
Glucosa sin tratamiento (mg/dL)	96,0 (88,0-107)	100 (92,0-125)	0,058

Datos continuos expresados como media (DE); los datos categóricos se expresan como porcentajes (número); los datos cuantitativos expresados con intervalos (mediana - rango intercuartílico).

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; Lp(a): lipoproteína (a); ECV: evento cardiovascular.

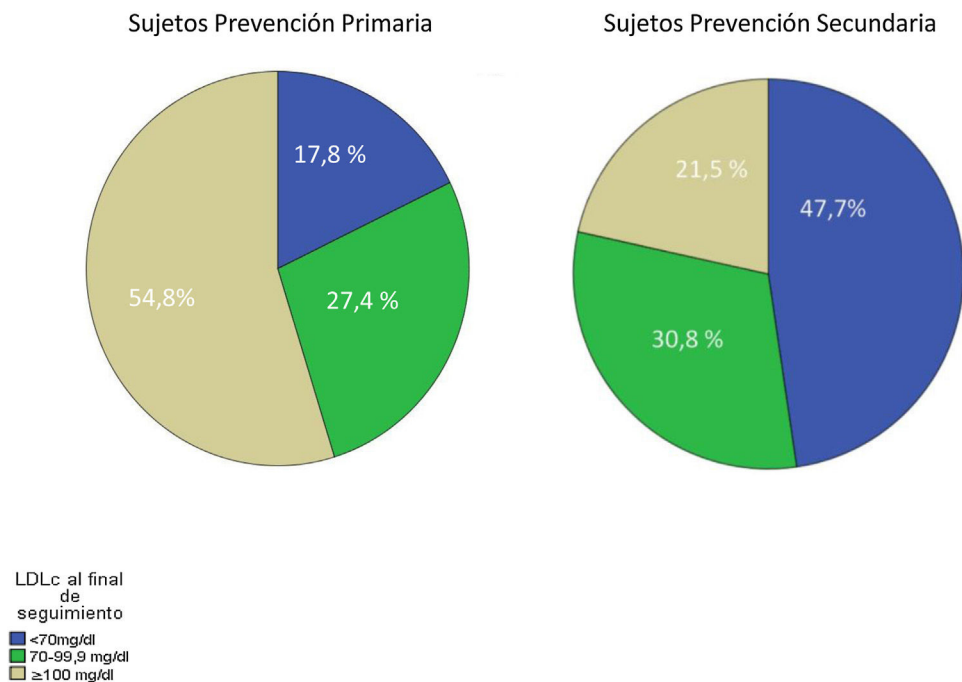


Figura 1 Porcentaje de sujetos en diferentes estratos de LDLc al final de seguimiento en prevención primaria y secundaria.

seguimiento fue de 4,2 años lo que representa un seguimiento medio de 6.993 sujetos/año. Un total de 42 sujetos tuvieron un evento cardiovascular desde su inclusión en el Registro hasta el cierre de datos de este análisis, que se realizó el 3 de marzo de 2021. La incidencia de evento cardiovascular durante el seguimiento es de 0,6% anual. Este dato refleja el muy razonable manejo del riesgo cardiovascular de los sujetos incluidos en el Registro. Los sujetos que tuvieron evento eran de mayor edad, tenían una historia de enfermedad cardiovascular tres veces mayor (fig. 1), 28,6% tenía antecedente de DM y una historia de tabaquismo superior a los sujetos que no tuvieron evento en el seguimiento. Al analizar los datos lipídicos, la concentración de Lp(a) fue el doble en los sujetos que habían tenido un evento en el seguimiento frente a los que no lo tuvieron. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cHDL, cLDL y colesterol no-cHDL (no-cHDL). En resumen, los sujetos con eventos durante el seguimiento eran mayores, más fumadores, con mayor prevalencia de DM y con una concentración de Lp(a) mayor.

En la [tabla suplementaria 4](#) se describen los parámetros lipídicos cuando los sujetos inician el seguimiento en la Unidad de Lípidos, estos datos reflejan las concentraciones lipídicas después de instaurar el tratamiento en las distintas unidades. Como puede apreciarse en la tabla, llama la atención que no existieron diferencias significativas entre los sujetos que desarrollaron o no evento en el seguimiento con la excepción del cHDL, que fue 3 mg/dL más bajo (50,0 mg/dL vs. 53,0 mg/dL) en los sujetos con evento. Con respecto a las concentraciones basales podemos observar una reducción media de cLDL en torno a 50% desde más de 200 mg/dL alrededor 110 mg/dL. Sin embargo, es destacable que la concentración de cLDL no fuese diferente entre ambos grupos.

En la [tabla 5](#) se muestran los datos lipídicos al final de seguimiento. Se puede comprobar con diferencias muy significativas el descenso en prácticamente todo el perfil lipídico de los sujetos que han presentado un evento cardiovascular (CV) durante el seguimiento. El porcentaje de sujetos que alcanzaron los diferentes objetivos de cLDL se detalla en la [figura 2](#). En la glucosa se detecta un ligero ascenso que podría ser debido a la asociación de la diabetes como factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular.

El tratamiento hipolipemiante que recibieron los sujetos al inicio del seguimiento se describe en la [tabla suplementaria 5](#). Nuevamente, los sujetos se dividen entre

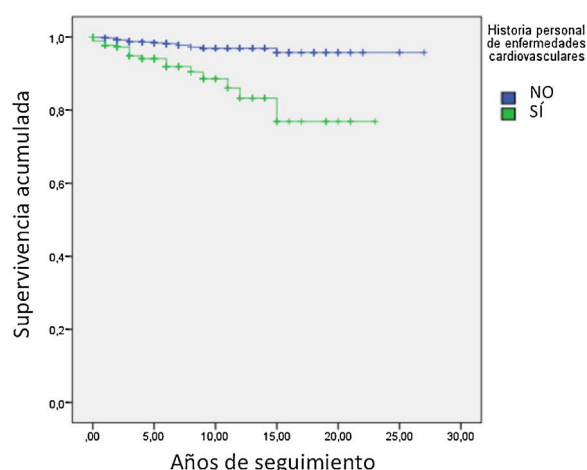


Figura 2 Análisis de supervivencia acumulada libre de enfermedad cardiovascular en dependencia de la presencia o no de enfermedad cardiovascular al inicio de estudio.

aquellos que no desarrollaron evento y los que sí. Las diferencias globales no fueron importantes llamando la atención principalmente la prescripción de estatina potente con ezetimiba que se instauró en 11,7% que no desarrollaron evento y 26,6% de los sujetos que desarrollaron evento.

Por último, en la [tabla 6](#) se describen las combinaciones de fármacos al final del seguimiento. El uso de estatinas de media-alta potencia junto con ezetimiba fue el tratamiento más frecuentemente utilizado en los sujetos que habían tenido evento. Sin embargo, las estatinas de mediana potencia en monoterapia predominaron en los sujetos que no habían tenido evento. Otro dato llamativo es el porcentaje de los sujetos que recibieron tratamiento combinado con inhibidores de PCSK9 (iPCSK9), pero sin estatinas, lo que hace suponer que estos sujetos tenían intolerancia a las estatinas y que la indicación del iPCSK9 fue resultado de la misma.

Discusión

Este análisis de los datos del Registro de la Sociedad Española de Arteriosclerosis refleja (excluidos los sujetos con hipercolesterolemia familiar):

Tabla 5 Características bioquímicas al final del seguimiento dependiendo si han tenido evento cardiovascular durante el seguimiento

	ECV NO n = 1.623	ECV SÍ n = 42	p
Colesterol total (mg/dL)	190 (160-221)	154 (127-174)	< 0,001
Triglicéridos (mg/dL)	116 (88,0-170)	133 (81,0-156)	0,719
cHDL (mg/dL)	54,0 (45,0-64,0)	50,0 (40,0-60,3)	0,048
cLDL (mg/dL)	105 (77,2-132)	77,8 (52,0-93,0)	< 0,001
No-cHDL (mg/dL)	134 (107-163)	99,0 (79,8-120)	< 0,001
Apolipoproteína B (mg/dL)	105 (87,0-123)	81,5 (59,4-101)	< 0,001
Glucosa (mg/dL)	99,0 (91,0-110)	110 (93,0-129)	0,004

Los datos cuantitativos expresados con intervalos (mediana - rango intercuartílico). cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: evento cardiovascular.

Tabla 6 Grupos de fármacos hipolipemiantes en la última visita de seguimiento

	ECV NO n = 1.539	ECV SÍ n = 39	p
No tratamiento, n (%)	87 (5,70)	0	< 0,001
Estatina baja potencia, n (%)	34 (2,20)	0	
Estatina baja potencia + ezetimiba, n (%)	4 (0,30)	0	
Estatina media potencia, n (%)	494 (31,2)	5 (11,9)	
Estatina media potencia + ezetimiba, n (%)	198 (12,5)	7 (16,7)	
Estatina alta potencia, n (%)	269 (17,0)	7 (16,7)	
Estatina alta potencia + ezetimiba, n (%)	238 (15,1)	13 (31,0)	
Estatinas + fibratos, n (%)	75 (4,70)	0	
Fibratos monoterapia, n (%)	32 (2,00)	0	
Estatina + iPCSK9, n (%)	11 (0,6)	0	
iPCSK9 sin estatina, n (%)	32 (2,00)	3 (7,10)	
Estatina + ezetimiba + iPCSK9, n (%)	30 (1,8)	4 (9,5)	
Otros, n (%)	35 (2,20)	0	

Inhibidores PCSK9: iPCSK9; ECV: evento cardiovascular.

1. Una baja incidencia de enfermedad cardiovascular durante el seguimiento, en torno a 0,6% al año que posiblemente es consecuencia del manejo multifactorial de los factores de riesgo y el uso creciente de tratamientos hipolipemiantes de mayor intensidad. En nuestro estudio la incidencia de evento CV muestra un porcentaje muy bajo, tratándose de pacientes, en muchas ocasiones con patologías asociadas como la diabetes, tabaco y con concentraciones de Lp(a) altas. Un total de 42 sujetos tuvieron un evento cardiovascular desde su inclusión en el Registro hasta el cierre de datos de este análisis, que se realizó el 3 de marzo de 2021; 50% de ellos, es decir 21 sujetos, se encontraban libres de enfermedad cardiovascular al inicio del seguimiento lo que supone una incidencia anual de 0,36%, una cifra que es incluso menor a los pacientes del estudio JUPITER con rosuvastatina en prevención primaria⁶. Lo mismo ocurre en sujetos en prevención secundaria al inicio del seguimiento cuya incidencia fue 1,8% anual, también una cifra menor de los grupos placebo de los ensayos recientes con iPCSK9⁷⁻⁹.
2. Las concentraciones de cLDL han mejorado durante el seguimiento, pero todavía están lejos de conseguir los objetivos terapéuticos óptimos en aproximadamente 50% de la población. Nuestros datos coinciden con la cohorte EUROASPIRE-V donde fueron estudiados 8.261 pacientes, atendidos en servicios de cardiología. Sus datos coincidirían con los sujetos de prevención secundaria en nuestro estudio que, a pesar de estar con altas dosis de estatinas, las concentraciones de cLDL, eran superiores a 90 mg/dL al inicio del seguimiento¹. Unos valores que están lejos de alcanzar los objetivos recomendados por las guías ESC/EAS, actualizados recientemente siendo de un valor de cLDL recomendado < 55 mg/dL para los sujetos en prevención secundaria¹⁰.
3. Se observa un uso creciente de estatinas de alta potencia y ezetimiba que alcanza hasta los dos tercios de los pacientes en prevención secundaria. Sin embargo, todavía un tercio de estos pacientes no lleva estatina de alta potencia. Hay estudios muy limitados que han analizado las diferencias en los eventos clínicos de ASCVD entre estatinas¹¹⁻¹³. El Ensayo de Evaluación e Infección de pravastatina o atorvastatina (PROVE IT)

donde se analizaban las diferencias entre dichas estatinas de media y alta potencia (atorvastatina 80 mg/día, pravastatina 40 mg/día) se observó que la atorvastatina fue el fármaco con más efecto protector. Se concluyó mayor beneficio en el uso de dosis altas de este tipo de hipolipemiantes¹⁴. En el ensayo *The Treating to New Targets* (TNT) utilizaron diferentes dosis, aunque con idénticas conclusiones¹⁵. En la misma línea, el Registro de la SEA ha puesto de manifiesto que dosis altas de atorvastatina y rosuvastatina son de una eficacia semejante en la prevención CV de sujetos de alto riesgo¹¹.

4. Uso creciente de iPCSK9, que, si consideramos que no están incluidos los sujetos con HF, alcanza 16,7% en sujetos con recurrencias, siendo cifras todavía bajas para el número total de sujetos que se encontraba en prevención secundaria al inicio del seguimiento.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Se trata de un estudio observacional, donde el seguimiento de los pacientes es variable en el tiempo y donde solo una fracción de los pacientes incluidos tienen datos de seguimiento. Esto ocurre para todos los pacientes ya sean de prevención primaria como secundaria y, por tanto, sujeto a sesgos de selección.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por un convenio de colaboración entre Daiichi-Sankyo y la Sociedad Española de Arteriosclerosis. El registro de la SEA, está financiado parcialmente por un convenio de colaboración entre la SEA y Sanofi. Los patrocinadores no han intervenido en la elaboración ni en el contenido del mismo, que solo expresa la opinión de los autores.

Conflicto de interés

Pedro Valdivielso informa de los honorarios personales de Amgen, Sanofi y MSD, subvenciones y honorarios personales de Ferrer, y honorarios personales de Esteve. Fernando Civeira informa de los honorarios personales de Amgen,

Sanofi, MSD y Ferrer, fuera del trabajo presentado. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.03.007>.

Bibliografía

1. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:824–35.
2. Blasco M, Pérez-Martínez P, Lahoz C. Decalogue of the Spanish Society of Arteriosclerosis to reduce therapeutic inertia. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. 2017;29:218–23.
3. Ryder S, Fox K, Rane P, Armstrong N, Wei C-Y, Deshpande S, et al. A Systematic Review of Direct Cardiovascular Event Costs: An International Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2019;37:895–919.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63 25 Pt B:2889–934.
5. Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, Valdivielso P, Civeira F. National Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society: Current status. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. 2017;29:248–53.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.
7. 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.
8. 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.
9. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527–39.
10. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205.
11. Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedí V, Pinto X, Sanchez-Hernandez RM, Plana N, et al. Comparative efficacy between atorvastatin and rosuvastatin in the prevention of cardiovascular disease recurrence. *Lipids Health Dis*. 2019;18:216.
12. Climent E, Marco-Benedí V, Benaiges D, Pintó X, Suárez-Tembra M, Plana N, et al. Impact of statin therapy on LDL and non-HDL cholesterol levels in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2021;31:1594–603.
13. Climent E, Bea AM, Benaiges D, Brea-Hernando Á, Pintó X, Suárez-Tembra M, et al. LDL Cholesterol Reduction Variability with Different Types and Doses of Statins in Monotherapy or Combined with Ezetimibe. Results from the Spanish Arteriosclerosis Society Dyslipidaemia Registry. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021.
14. 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.
15. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C, et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol*. 2004;93:154–8.