



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Estudio observacional de pacientes de una Unidad de Lípidos en tratamiento hipolipemiante para prevención primaria y secundaria: Estudio ULFI



Àlex Vila^{a,b,*}, Estel Pons^a, Patricia Trinidad García^a, Daniel Vidal^a, Sara López^{a,b} y Armand Grau^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de Figueres, Fundació Salut Empordà, Figueres, España

^b Unidad de Lípidos, Hospital de Figueres, Fundació Salut Empordà, Figueres, España

Recibido el 3 de abril de 2023; aceptado el 12 de junio de 2023

Disponible en Internet el 19 de julio de 2023

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia;
Prevención
cardiovascular;
Riesgo
cardiovascular;
Objetivo terapéutico;
Tratamiento
hipolipemiante;
Unidad de lípidos

Resumen

Objetivos: Evaluar la consecución de los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) establecidos por las guías europeas de manejo de las dislipemias de 2019 y de prevención cardiovascular de 2021, describir el tratamiento hipolipemiante realizado, analizar el logro de los objetivos según el tratamiento hipolipemiante recibido y estudiar los factores asociados al éxito terapéutico.

Diseño: Estudio observacional con 185 pacientes de ambos sexos de 18 años o más en tratamiento hipolipemiante para prevención primaria o secundaria, atendidos en la Unidad de Lípidos.

Resultados: El 62,1% de los pacientes presentó un riesgo cardiovascular (RCV) muy alto según la guía de 2019, y el 60,5% según la de 2021. Del total de casos, el 22,7% logró un control adecuado del cLDL según la guía de 2019 y el 20% lo hizo de acuerdo con la de 2021. El 47,6% de los pacientes recibió tratamiento hipolipemiante de muy alta intensidad y el 14,1% lo recibió de extremadamente alta intensidad. El 76% de los sujetos con muy alto RCV en tratamiento hipolipemiante de extremadamente alta intensidad logró los objetivos terapéuticos de ambas guías. En el análisis multivariante, los factores asociados al éxito terapéutico fueron la presencia de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, la intensidad del tratamiento hipolipemiante, la diabetes mellitus y el consumo bajo o moderado de alcohol.

Conclusiones: El control de la dislipemia es mejorable. Los tratamientos hipolipemiantes de alta o extremadamente alta intensidad pueden contribuir a optimizar el control de los pacientes con mayor RCV.

© 2023 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: avila@salutemporda.cat (À. Vila).

KEYWORDS

Hypercholesterolemia;
Cardiovascular prevention;
Cardiovascular risk;
Therapeutic target;
Lipid-lowering therapy;
Lipid unit

Observational study of patients from a Lipid Unit on lipid-modifying therapy for primary and secondary prevention: ULFI Study

Abstract

Objectives: To evaluate the achievement of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) goals established by the 2019 European Guidelines for the Management of Dyslipidemias and 2021 Cardiovascular Disease Prevention Guidelines, describe the lipid-lowering treatment received, analyze the achievement of goals according to the lipid-lowering treatment received and study the factors associated with therapeutic success.

Design: Observational study that included 185 patients of both sexes aged 18 or over undergoing lipid-lowering treatment for primary or secondary prevention, attended at the Lipid Unit.

Results: 62.1% of the patients had a very high cardiovascular risk (CVR) according to the 2019 guidelines, and 60.5% according to the 2021 guidelines. Of the total cases, 22.7% achieved adequate control of LDLc according to the 2019 guidelines and 20% according to the 2021 guidelines. 47.6% of the patients received very high intensity lipid-lowering treatment, and 14.1% received extremely high intensity lipid-lowering treatment. 76% of subjects with very high CVR on extremely high intensity lipid-lowering treatment achieved the therapeutic objectives of both guides. In the multivariate analysis, factors associated with therapeutic success were the presence of arteriosclerotic cardiovascular disease, the intensity of lipid-lowering treatment, diabetes mellitus, and low to moderate alcohol consumption.

Conclusions: Dyslipidemia control is improvable. High or extremely high intensity lipid-lowering treatments can contribute to optimizing control of patients with higher CVR.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) ateroscleróticas son la principal causa de morbimortalidad en Europa¹. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es el principal promotor de la aterogénesis² y es el tercer factor de riesgo modificable de ECV³. Existe evidencia que indica que la reducción de los niveles de cLDL se relaciona con un descenso significativo del riesgo de desarrollar ECV, independientemente del tipo de medicamentos utilizados^{4–11}. La evidencia hasta el momento sugiere que cuanto más bajo sea el cLDL, mayor será la reducción significativa de los eventos cardiovasculares, sin conllevar efectos perjudiciales^{12,13}. Por este motivo, la reducción de cLDL está incorporada en las guías europeas de manejo de las dislipemias¹⁴ y de prevención de la ECV¹⁵. Estas directrices recomiendan que se establezcan objetivos de tratamiento en función del nivel de riesgo cardiovascular (RCV) total de los pacientes.

Durante los últimos años, el grado de control de la dislipemia ha mejorado de acuerdo con las guías europeas^{14,15}. Sin embargo, diferentes estudios, tanto europeos^{16–19} como españoles^{20–24}, han demostrado que el nivel de control aún es insuficiente.

El objetivo principal de este estudio es evaluar el grado de consecución de los objetivos de cLDL según las guías europeas^{14,15}. Además, el estudio pretende describir el tratamiento hipolipemiente realizado en función de las categorías de RCV y el porcentaje de consecución de los objetivos de cLDL de acuerdo con el tratamiento hipolipemiente recibido y estudiar los factores asociados con el éxito terapéutico.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes de ambos sexos de 18 años o más, que recibían tratamiento hipolipemiente estable con estatinas, ezetimiba y/o inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) para la prevención primaria o secundaria. El tratamiento hipolipemiente se definió como estable cuando no había cambios en el régimen terapéutico ni en la dosis al menos 28 días antes de la medición del cLDL. Se estableció como criterios de exclusión el hipotiroidismo no controlado, el síndrome nefrótico, la diálisis, la hepatopatía crónica, el cáncer y las dislipemias secundarias a fármacos o al embarazo.

Se recopiló información de la historia clínica informatizada (HCI) de los pacientes de la Unidad de Lípidos del Hospital de Figueras visitados en los últimos 12 meses a la fecha del 24/03/2022. Esta unidad clínica, compuesta por un médico responsable y una enfermera, con accesibilidad a una dietista, proporciona cobertura a la comarca del Alt Empordà, con una población censada de 144.926 habitantes en el año 2022²⁵. Los pacientes proceden tanto de la atención primaria como de la especializada.

El objetivo primario se definió por la proporción de pacientes en tratamiento hipolipemiente estable para prevención primaria o secundaria que alcanzaban el objetivo de cLDL según las guías europeas^{14,15}. Se empleó el último valor de cLDL (mg/dl) de cada paciente para establecer el grado de control. Además, para calcular la reducción de cLDL,

se utilizó el cLDL basal registrado en la primera visita del paciente en la Unidad de Lípidos.

Los objetivos secundarios consistían en describir el tratamiento hipolipemiente según las categorías de RCV y evaluar el grado de logro de los objetivos de cLDL de acuerdo con las directrices europeas^{14,15} en relación con el tratamiento hipolipemiente recibido, así como identificar los factores asociados con la consecución de objetivos terapéuticos de cLDL.

Se clasificó el tratamiento hipolipemiente de cada paciente según el porcentaje de reducción de cLDL esperado, de acuerdo con las categorías propuestas por Masana et al.²⁶: baja intensidad (<30%), moderada intensidad ($\geq 30\%$ y <50%), alta intensidad ($\geq 50\%$ y <60%), muy alta intensidad ($\geq 60\%$ y <80%) e intensidad extremadamente alta ($\geq 80\%$ y <85%).

A través de la HCI, se recogieron los datos de las siguientes variables: edad, sexo, características antropométricas [incluyendo peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y perímetro abdominal], tabaquismo [según el documento publicado recientemente por la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)²⁷: fumador actual (persona que ha fumado al menos un cigarrillo en los últimos 6 meses), nunca fumador (persona que nunca ha fumado o ha fumado < 100 cigarrillos en toda su vida) y exfumador (persona que habiendo sido fumador se ha mantenido en abstinencia completa al menos los últimos 6 meses)], consumo de alcohol [no bebedor, consumo bajo/moderado (< 30 g/día en la mujer; < 40 g/día en el varón), consumo elevado (≥ 30 g/día en la mujer; ≥ 40 g/día en el varón)]; para el estudio multivariado esta variable se recodificó en consumo o no consumo de alcohol]; presencia o no de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) [DM < 10 años sin otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) ni lesión de órgano diana (LOD), DM ≥ 10 años u otro FRCV y sin LOD, DM con LOD no severa, DM con LOD severa]^{14,15}, enfermedad renal crónica (ERC) moderada o grave^{14,15}, hipercolesterolemia familiar (HF) con o sin FRCV y ECV ateroesclerótica clínica o documentada [enfermedad coronaria (EC), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o enfermedad arterial periférica (EAP)]; y el valor (%) de las tablas de RCV europeas de bajo riesgo en pacientes aparentemente sanos (SCORE y SCORE2 o SCORE2-OP)^{14,15}.

Además, se registraron los siguientes valores de laboratorio del último control analítico: colesterol total, cLDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol no-HDL, triglicéridos, lipoproteína(a) [Lp(a)] y hemoglobina glucosilada (HbA1c), tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), cociente albúmina/creatinina en orina (CAC).

Análisis estadístico

El estudio estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS de Windows, versión 25.0 (IBM). Las variables categóricas se describieron mediante el valor absoluto de la frecuencia y su porcentaje. Las variables continuas se describieron mediante la media y la desviación estándar (DE). El estudio de la asociación de las variables categóricas se realizó mediante el test de Chi cuadrado. Cuando las variables

eran continuas, se utilizó la T-Student para la comparación de dos grupos independientes.

Por otra parte, el estudio multivariado se llevó a cabo mediante regresión logística por el método de pasos hacia adelante Wald, con la variable dicotómica «consecución de objetivos cLDL» como variable dependiente y permitiendo la selección por el modelo de las siguientes variables independientes: sexo, edad, tabaquismo, consumo de alcohol, HTA, DM, ERC, ECV ateroesclerótica y la intensidad del tratamiento hipolipemiente.

Consideraciones éticas

Se trata de un estudio observacional, no intervencionista, en el que se recogieron los datos de los pacientes sin interferir en la práctica clínica habitual. Para garantizar la confidencialidad de la información de carácter personal de los pacientes, se llevó a cabo mediante una base de datos pseudoanonimizada. La copia con la correlación «Código identificador - Datos de identificación personal» solamente estaba disponible para Secretaría de Investigación, que era la encargada de custodiar el archivo.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Doctor Josep Trueta.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 242 pacientes fueron seguidos por la Unidad de Lípidos del Hospital de Figueras, de los cuales 185 cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

De los pacientes incluidos en el estudio, 115 (62,1%) tenían un RCV muy alto, 49 (26,5%) un RCV alto, 12 (6,5%) un RCV moderado y 9 (4,9%) un RCV bajo, según la clasificación del RCV de la guía de manejo de las dislipemias de 2019¹⁴. Según la clasificación de RCV de la guía de prevención de 2021¹⁵, el RCV en 112 (60,5%) era muy alto, en 62 (33,6%) alto y en 11 (5,9%) bajo-moderado.

De acuerdo con la [tabla 1](#), la edad media fue de 54,3 años (DE 13,4), con un ligero predominio de hombres (58,4%). Se observó una elevada prevalencia de FRCV y un gran porcentaje de pacientes (69,7%) presentaban HF. Esto explicaría la alta proporción de sujetos con un RCV alto o muy alto, según las guías de 2019¹⁴ (88,6%) y la de 2021¹⁵ (94,1%).

Los valores analíticos del conjunto de la muestra ([tabla 2](#)) mostraron un cLDL medio de 92,7 mg/dl (DE 40,8) en la última visita (con tratamiento hipolipemiente) y un cLDL medio basal de 235,7 mg/dl (DE 63,4). Esto indica que el tratamiento hipolipemiente logró una reducción media de cLDL de 143 mg/dl (DE 75,8), es decir, del 57,87%.

En función de la clasificación del RCV, el 22,7% del total de la muestra presentaba un control adecuado del cLDL según la guía del 2019¹⁴, mientras que el 20% lo hacía de acuerdo con la guía del 2021¹⁵.

En la [figura 1A](#) y B se muestra la intensidad del tratamiento hipolipemiente realizado por los sujetos según el RCV, de acuerdo con las guías europeas de 2019 y 2021, respectivamente^{14,15}. En general, el 47,6% de los pacientes recibían tratamiento hipolipemiente de muy alta intensidad, mientras que el 14,1% lo recibía de extremadamente alta

Tabla 1 Principales características demográficas, antropométricas y clínicas de los 185 pacientes

	Valor
<i>Mujeres</i>	77 (41,6)
<i>Edad (años)</i>	54,3 ± 13,4
<i>Tabaquismo</i>	
Nunca fumador	86 (46,5)
Exfumador	64 (34,6)
Fumador actual	35 (18,9)
<i>Consumo de alcohol</i>	
No bebedor	111 (60)
Consumo bajo/moderado	70 (37,8)
Consumo elevado	4 (2,2)
<i>Peso (kg)</i>	76,4 ± 15,0
<i>IMC (kg/m²)</i>	27 ± 4,1
<i>IMC (N = 181)</i>	
< 25 kg/m ²	55 (30,4)
25-29,9 kg/m ²	87 (48,1)
≥ 30 kg/m ²	39 (21,5)
<i>Perímetro abdominal (cm)</i>	
Varones	97,2 ± 12,1
Mujeres	90,2 ± 10,6
<i>Obesidad abdominal^a</i>	
Varones N = 71	22 (31)
Mujeres N = 46	26 (56,5)
<i>Hipertensión arterial</i>	121 (65,4)
<i>Diabetes mellitus</i>	
DM sin LOD, no FRCV, < 10 años	1 (0,5)
DM sin LOD, con FRCV o ≥ 10 años	13 (7)
DM con LOD no severa	7 (3,8)
DM con LOD severa	4 (2,2)
<i>Enfermedad renal crónica</i>	
No o ERC leve	178 (96,2)
ERC moderada	5 (2,7)
ERC grave	2 (1,1)
<i>Hipercolesterolemia familiar</i>	129 (69,7)
<i>ECV aterosclerótica</i>	
EC	23 (12,4)
ACV isquémico	9 (4,9)
EC + ACV isquémico	3 (1,6)
EC + EAP	3 (1,6)

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar. ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; LOD: lesión de órgano diana.

^a Obesidad abdominal: perímetro de cintura abdominal > 102 cm en el varón o > 88 cm en la mujer.

intensidad. Los pacientes con muy alto RCV según la guía de 2019¹⁴ recibían un 21,7% de tratamiento hipolipemiante de extremadamente alta intensidad y un 57,4% de muy alta intensidad (fig. 1A), mientras que los pacientes con muy alto RCV de acuerdo con la guía de 2021¹⁵ recibían un 22,3% de tratamiento hipolipemiante de extremadamente alta intensidad y un 58% de muy alta intensidad (fig. 1B). Los pacientes con alto RCV según las guías de 2019¹⁴ y 2021¹⁵ recibían principalmente tratamiento hipolipemiante de alta y muy alta intensidad (fig. 1A y B).

Tabla 2 Datos de laboratorio de la última visita y cLDL basal

Datos de laboratorio	
<i>Última visita (con tratamiento)</i>	
Colesterol total (mg/dl)	171,5 ± 48,7
cLDL (mg/dl)	92,7 ± 40,8
cHDL (mg/dl)	54,2 ± 13,3
Colesterol no-HDL (mg/dl)	117,4 ± 45,7
Triglicéridos (mg/dl)	126,7 ± 90,4
Lp(a) (mg/dl)	46,3 ± 61,9
HbA1c (%)	5,9 ± 0,6
TFGe (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m ²)	91,4 ± 18,5
CAC en orina (mg/g)	21,8 ± 67,5
<i>Primera visita (sin tratamiento)</i>	
cLDL (mg/dl)	235,7 ± 63,4

Los valores expresan media ± desviación estándar. CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; Lp(a): lipoproteína (a); TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

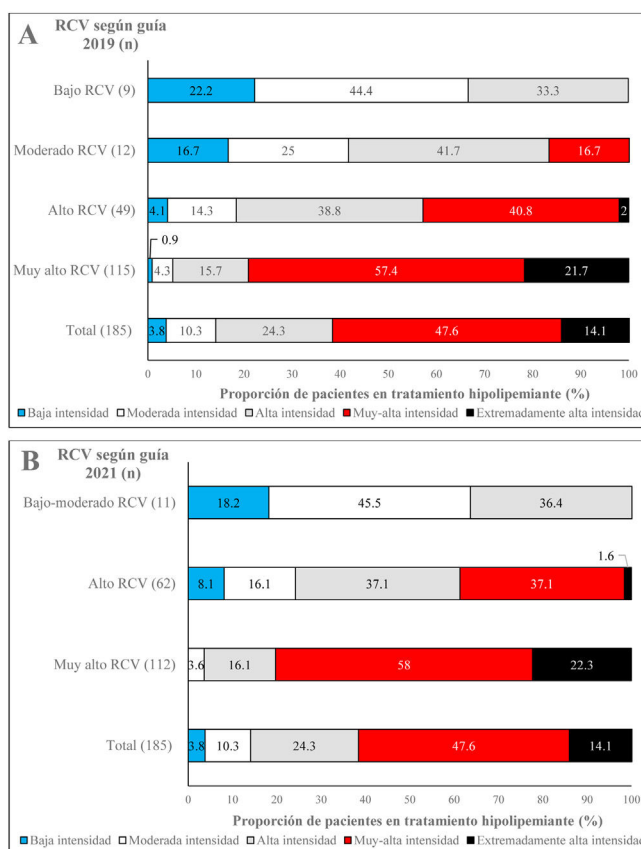


Figura 1 Intensidad de tratamiento hipolipemiante de los pacientes en función del RCV según la guía de manejo de las dislipemias de la ESC/EAS de 2019 (A)¹⁴ y la guía de prevención cardiovascular de la ESC de 2021 (B)¹⁵; EAS: *European Atherosclerosis Society*; ESC: *European Society of Cardiology*; RCV: riesgo cardiovascular.

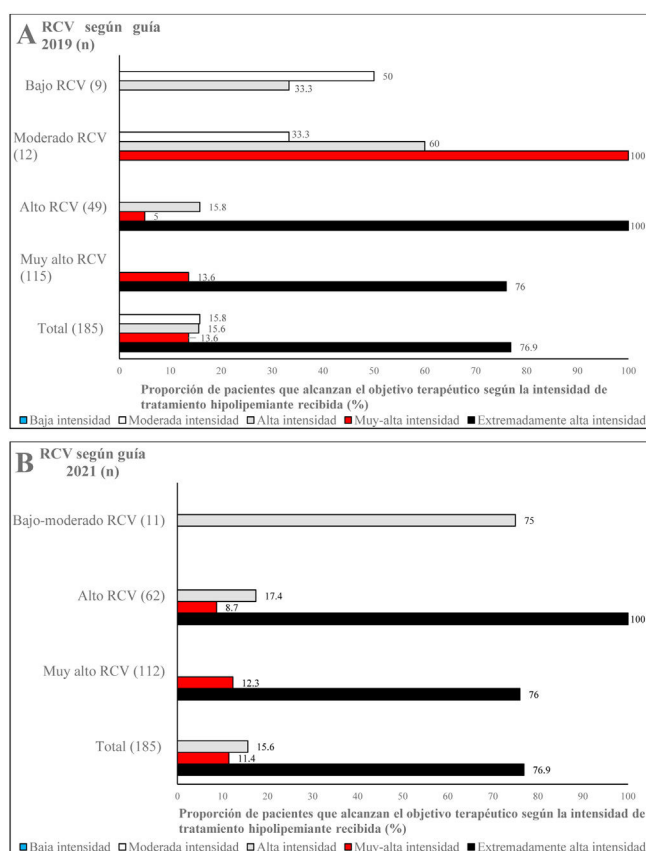


Figura 2 Grado de alcance de los objetivos de cLDL según la guía de manejo de las dislipemias de la ESC/EAS de 2019 (A)¹⁴ y la guía de prevención cardiovascular de la ESC de 2021 (B)¹⁵, en función del RCV; EAS: *European Atherosclerosis Society*; ESC: *European Society of Cardiology*; RCV: riesgo cardiovascular.

De acuerdo con la guía de 2019¹⁴, el 100% de los pacientes con RCV moderado que recibían tratamiento hipolipemiante de muy alta intensidad alcanzaban los objetivos terapéuticos de cLDL (fig. 2A). Por otro lado, según la guía de 2021¹⁵, el 75% de los pacientes con RCV bajo-moderado que estaban en tratamiento de alta intensidad lograban un control óptimo de cLDL (fig. 2B). Asimismo, el 100% de los sujetos con alto RCV y el 76% de aquellos con muy alto RCV que recibían tratamiento hipolipemiante de extremadamente alta intensidad lograban la meta de control lipídico marcada tanto en la guía de 2019¹⁴ como en la guía de 2021¹⁵ (fig. 2A y B).

En la tabla 3 se detallan los factores asociados a un buen control lipídico según el PASO 2 de la guía europea de 2021. Entre los que destacan el sexo masculino, ser exfumador, el consumo de alcohol, la DM, padecer ECV ateroesclerótica y recibir tratamiento hipolipemiante de extremadamente alta intensidad. Por el contrario, la HTA se asocia a un mal control.

En el análisis multivariante, los factores asociados con un buen control lipídico que entraron en el modelo de regresión logística fueron, por este orden en cada uno de los pasos, la presencia de ECV arteriosclerótica, seguido de la intensidad del tratamiento hipolipemiante recibido, la DM y por último el consumo moderado de alcohol (tabla 4).

Discusión

El estudio ULFI es uno de los primeros en evaluar la eficacia en la consecución de los objetivos terapéuticos de cLDL, tomando en consideración las recomendaciones de las guías europeas para el manejo de la dislipemia de 2019¹⁴ y la prevención de la ECV de 2021¹⁵, en la práctica clínica diaria. Los resultados de este estudio se suman a los numerosos estudios observacionales y transversales que han analizado el grado de cumplimiento de los objetivos terapéuticos aplicando las guías anteriores. Del total de pacientes de la muestra, solo un 22,7% cumplía los objetivos de control lipídico según la guía de 2019¹⁴ y un 20% según la guía de 2021¹⁵. Los resultados de este estudio muestran que hay una oportunidad de mejora en el control lipídico en nuestra área sanitaria.

Los resultados obtenidos por nosotros son inferiores a los hallados por Morales et al.²⁰, de pacientes dislipémicos atendidos en unidades de lípidos y riesgo vascular de la *Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosi de Catalunya* (XULA), y en el estudio REPAR²¹, de pacientes de muy alto RCV remitidos a consulta de Cardiología de España. En ambos casos, el porcentaje de pacientes que alcanzaban el objetivo terapéutico de cLDL, de acuerdo con las guías europeas de prevención de la ECV de 2012²⁸, fue del 28% y del 26%, respectivamente. Sin embargo, estas directrices establecían objetivos de tratamiento menos exigentes que los recomendados por las guías actuales.

El estudio EDICONIS-ULISEA²² mostró que los pacientes con dislipemia y RCV remitidos a las unidades de lípidos acreditadas por la SEA presentaban un buen control de cLDL global del 44,7%, un porcentaje superior al encontrado en nuestro estudio. Sin embargo, el estudio EDICONIS-ULISEA²² consideró los objetivos de control lipídico de las guías europeas de prevención de la ECV de 2007²⁹, más laxos que los actuales. Al considerar los objetivos terapéuticos de la guía del 2012²⁸, el porcentaje de pacientes que cumplían los objetivos fue del 17,9% y del 16,5% para los pacientes con ECV establecida o DM, respectivamente. Estas cifras son más cercanas a las encontradas en nuestro estudio, debido a que una gran proporción de pacientes presentaban un RCV alto (33,51%) o muy alto (60,54%).

Nuestros resultados se encuentran lejos de los recientemente publicados del Registro de Dislipemias de la SEA por Marco-Benedi et al.²³, en sujetos en prevención primaria o secundaria con hipercolesterolemia no HF. Estos resultados mostraron que el 47,7% de los sujetos en prevención secundaria alcanzaban los objetivos de cLDL marcados por la guía europea de manejo de las dislipemias de 2016³⁰, cLDL < 70 mg/dl. Esto se encuentra en consonancia con los resultados observados en España de la cohorte europea EUROASPIRE V¹⁶ de pacientes de muy alto RCV (49%). Resultados similares a los observados en el estudio observacional DYSIS II realizado en 7 países europeos, donde el 30,9% de los pacientes con síndrome coronario agudo que habían recibido estatinas previamente presentaban un cLDL < 70 mg/dl a los 4 meses de seguimiento, en comparación con el 41,5% de aquellos que no habían recibido estatinas antes del episodio agudo¹⁷. Sin embargo, estos objetivos difieren de los marcados por las últimas guías europeas^{14,15} utilizadas en nuestro estudio, recomendando cLDL < 55 mg/dl para sujetos en prevención secundaria.

Tabla 3 Factores asociados a buen control lipídico (consecución de los objetivos terapéuticos de cLDL según el PASO 2 de la guía europea de 2021)

	En objetivo de cLDL	No alcanzan el objetivo de cLDL	p
<i>Pacientes, n</i>	37 (20)	148 (80)	
<i>Sexo</i>			< 0,001
Mujeres	9 (24,3)	68 (45,9)	
Varones	28 (75,7)	80 (54,1)	
<i>Edad (años)</i>	60 ± 11,3	52,8 ± 13,6	0,004
<i>Tabaquismo</i>			0,017
Nunca fumador	9 (24,3)	77 (52)	
Exfumador	24 (64,9)	40 (27)	
Fumador actual	4 (10,8)	31 (20,9)	
<i>Consumo de alcohol</i>	21 (56,8)	53 (35,8)	0,020
<i>IMC (kg/m²)</i>	28 ± 4,2	26,8 ± 4,2	0,138
<i>Obesidad abdominal^a</i>	7 (36,8)	41 (41,8)	0,685
<i>Hipertensión arterial</i>	18 (48,6)	103 (69,6)	0,017
<i>Diabetes mellitus</i>	12 (32,4)	13 (8,8)	< 0,001
<i>Enfermedad renal crónica</i>	4 (10,8)	3 (2)	0,012
<i>Hipercolesterolemia familiar</i>	22 (59,5)	107 (72,3)	0,128
<i>Enfermedad cardiovascular aterosclerótica</i>	22 (59,5)	16 (10,8)	< 0,001
<i>cLDL basal (mg/dl)</i>	235,2 ± 87,1	235,8 ± 56,4	0,968
<i>Tratamiento con estatinas</i>	34 (91,9)	129 (87,2)	0,427
<i>Según intensidad del tratamiento hipolipemiente</i>			< 0,001
Baja intensidad	0 (0)	7 (4,7)	
Moderada intensidad	0 (0)	19 (12,8)	
Alta intensidad	7 (18,9)	38 (25,7)	
Muy alta intensidad	10 (27)	78 (52,7)	
Extremadamente alta intensidad	20 (54,1)	6 (4,1)	

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal.

^a Obesidad abdominal: perímetro de cintura abdominal > 102 cm en el varón o > 88 cm en la mujer.

Tabla 4 Factores asociados de manera independiente a buen control lipídico (consecución de los objetivos terapéuticos de cLDL según el PASO 2 de la guía europea de 2021). Regresión logística por el método de pasos hacia adelante Wald

	OR	IC 95%	p
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	4,9	1,82-13,18	0,002
Intensidad del tratamiento hipolipemiente	3,6	1,75-7,45	0,001
Diabetes mellitus	3,6	1,19-10,78	0,023
Consumo de alcohol	2,6	1,03-6,57	0,043

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

Utilizando los mismos objetivos terapéuticos de cLDL que nosotros, Aneri et al.²⁴ hallaron que el 14,8% de los pacientes en prevención secundaria cumplían con los objetivos marcados en 2019¹⁴. Por otro lado, el estudio DA VINCI¹⁸ constató que solo el 33% de los pacientes alcanzaba los objetivos marcados en 2019¹⁴ (18% en pacientes de muy alto RCV), mientras que el estudio SANTORINI¹⁹ registró que un 20,7% de pacientes de alto y muy alto RCV los lograban. Estos resultados son comparables a los obtenidos en nuestro trabajo.

La intensidad del tratamiento hipolipemiente que identificamos fue superior a la comunicada en otros estudios observacionales publicados hasta el momento. En el estudio EROMOT²⁰, el 22,2% y el 35,4% recibían tratamiento hipolipemiente de muy alta intensidad y alta intensidad, respectivamente. En EUROASPIRE V¹⁶ el 49,9% y el

34,1% recibían tratamiento hipolipemiente de alta y baja-moderada intensidad, respectivamente. En los pacientes de muy alto riesgo (prevención secundaria) en el estudio DA VINCI¹⁸, el tratamiento más utilizado eran las estatinas en monoterapia de moderada intensidad (43,5%) seguido de las de alta intensidad (37,5%) y de forma marginal se utilizaba la combinación, un 9,3% con ezetimiba y un 1,1% con iPCSK9. Los resultados de la intensidad del tratamiento hipolipemiente en el estudio SANTORINI¹⁹ eran más parecidos a los nuestros, con un 25,6% de los pacientes recibiendo terapia combinada (17,5% estatina con ezetimiba; 4,7% iPCSK9 con estatina y/o ezetimiba). Del mismo modo, en el estudio publicado por el Registro de la SEA²³, el porcentaje de pacientes en prevención secundaria con estatinas de alta potencia en el momento de la inclusión en el registro fue

del 75%, estando en consonancia con nuestros resultados. En general, el 14,1%, el 47,6% y el 24,3% de nuestra muestra recibían un tratamiento hipolipemiante de extremadamente alta intensidad, muy alta intensidad y alta intensidad, respectivamente.

Mientras que en EUROASPIRE V¹⁶ el 26,3% y el 36,6% de los pacientes de muy alto RCV alcanzaron niveles de cLDL < 70 mg/dl con tratamiento hipolipemiante de baja-moderada y alta intensidad, respectivamente, nuestro estudio mostró que el 76% de los pacientes de muy alto RCV que recibieron un tratamiento hipolipemiante de extremadamente alta intensidad alcanzaron un cLDL < 55 mg/dl, mientras que el 13,6% y el 12,3% de los que lo recibieron de muy alta intensidad lo lograron si se les clasificaba según las guías de 2019¹⁴ o 2021¹⁵, respectivamente. Estos resultados se asemejan a los del estudio DA VINCI¹⁸ (14% de los tratados con estatinas de baja intensidad, 16% de los de moderada intensidad, 22% de los de alta intensidad, 20% de los tratados con combinación con ezetimiba y 58% de los que recibieron iPCSK9 lograron un cLDL < 55 mg/dl). Además, los resultados son similares a los del Registro SAFEHEART³¹ de pacientes con HF definida genéticamente y tratados con iPCSK9 (46% de los de muy alto riesgo y 50% de los de alto riesgo alcanzaron los objetivos de cLDL de 2019). Esto es particularmente significativo, dada la elevada proporción de pacientes con HF (69,7%) en nuestra muestra.

Los factores asociados a un adecuado control del cLDL en nuestro estudio, como la DM, la historia previa de ECV aterosclerótica, el sexo masculino y un tratamiento hipolipemiante más intensivo, coinciden con los hallados en estudios anteriores^{21,22}. Por otra parte, se ha observado una asociación entre el tabaquismo activo y un peor control de los niveles de cLDL, como en el estudio REPAR²¹, y mejor control en exfumadores.

La presencia de ECV aterosclerótica se asoció de forma independiente a un mayor logro de cifras de cLDL, tal como se demostró en el estudio EDICONIS-ULISEA²². La intensidad del tratamiento hipolipemiante también se relacionó con el logro del objetivo terapéutico, de acuerdo con los estudios REPAR²¹, DYSIS II¹⁷ y el registro SAFEHEART³¹, el cual recientemente reveló que el uso de estatinas en combinación con ezetimiba tiene un efecto positivo en pacientes con HF tratados con iPCSK9. La DM fue un factor predictivo significativo para alcanzar los objetivos de cLDL en el análisis multivariante, en concordancia con los estudios REPAR²¹, EDICONIS-ULISEA²² y DYSIS II¹⁷. Por otra parte, el consumo leve-moderado de alcohol se relacionó de forma independiente con el cumplimiento de los objetivos terapéuticos de cLDL, mientras que el estudio REPAR²¹ no encontró tal relación para el consumo excesivo de alcohol definido como > 2 unidades de bebida al día.

Aunque nuestro estudio presenta las limitaciones inherentes a un diseño transversal y un reducido número de pacientes, refleja la realidad de una Unidad de Lípidos y da una imagen representativa de la práctica clínica habitual. Además, este estudio no proporciona información sobre los motivos específicos que podrían explicar la falta de consecución de los objetivos terapéuticos, como la inercia terapéutica, la falta de adherencia, el grado de cumplimiento terapéutico, la proporción de pacientes intolerantes a los diferentes fármacos hipolipemiantes o la variación en el uso de los iPCSK9 debido a las diferencias significativas en

cuanto a las limitaciones administrativas y de prescripción de estos fármacos entre las distintas regiones³². A pesar de tratarse de una Unidad de Lípidos, lo cual implica un conocimiento sobre el tratamiento hipolipemiante y un presunto cumplimiento de las directrices recomendadas, los resultados hallados, aunque positivos, muestran que hay margen de mejora. Por ello, se deberían realizar más investigaciones diseñadas para identificar los factores implicados en el fracaso de alcanzar los objetivos terapéuticos.

Conclusiones

Los resultados del estudio ULFI han demostrado un control de la dislipemia aceptable, aunque existe margen para mejorarlo. Para alcanzar los objetivos de cLDL en pacientes con alto y muy alto RCV es necesario el uso de tratamientos hipolipemiantes de muy alta o extremadamente alta intensidad. La ECV arteriosclerótica y la DM también se relacionan con la consecución de los objetivos terapéuticos de cLDL.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado gracias al premio obtenido en la I Beca de Investigación de la Fundació Salut Empordà.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses relacionados con este estudio y que no han influido en los resultados ni en su interpretación.

Agradecimientos

A Anna Comas, de Secretaría Técnica de Fundació Salut Empordà, por su inestimable ayuda al depurar los datos obtenidos de la historia clínica informatizada.

Bibliografía

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:12–85.
2. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313–30.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982–3021.
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 LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL - lowering therapy among men and women: meta - analysis of individual data

- from 174, 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–405.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–90.
7. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289–97.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353–64.
12. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels—The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12:292–9.e3.
13. Patti G, Spinoni EG, Grisafi L, Mehran R, Mennuni M. Safety and efficacy of very low LDL-cholesterol intensive lowering: a meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9:138–47.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337.
16. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrahimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–46.
17. Ferrieres J, De Ferrari GM, Hermans MP, Elisaf M, Toth PP, Horack M, et al. Predictors of LDL-cholesterol target value attainment differ in acute and chronic coronary heart disease patients: Results from DYSIS II Europe. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1966–76.
18. Ray KK, Molemans B, Marieke Schoonen W, Giovass P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: The DAVINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279–89.
19. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, et al. Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe – Methodology and rationale for the multinational observational SANTORINI study. *Atheroscler Plus*. 2021;43:24–30.
20. Morales C, Plana N, Arnau A, Matas L, Mauri M, Vila À, et al. Causas de no consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en pacientes de alto y muy alto riesgo vascular controlados en Unidades de Lípidos y Riesgo Vascular. *Estudio EROMOT*. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30:1–9.
21. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Degree of Lipid Control in Patients With Coronary Heart Disease and Measures Adopted by Physicians. *REPAR Study*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:931–8.
22. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:155–63.
23. Marco-Benedí V, Bea AM, Sánchez Hernández RM, Plana N, Valdivielso P, Civeira F. Estrategias de tratamiento de las dislipemias en prevención primaria y secundaria. Registro de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34:303–10.
24. Aneri M, Fernández G, Gras M, Campaña A, Sánchez R, Sánchez J. Grado de control lipídico de un Área de Gestión Sanitaria en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33:198–202.
25. IDESCAT. Padrón municipal de habitantes del Instituto de Estadística de Cataluña. [Internet]. [consultado 8 May 2023]. Disponible en: <https://www.idescat.cat/pub/?id=pmh&n=446&by=com&lang=es>
26. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Reasons Why Combination Therapy Should Be the New Standard of Care to Achieve the LDL-Cholesterol Targets: Lipid-lowering combination therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:66.
27. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2022 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34:130–79.
28. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
29. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary - Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007;28:2375–414.
30. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
31. Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, de Andrés R, Arroyo-Olivares R, et al. Efficacy of PCSK9 inhibitors in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: A clinical practice experience. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2021;15:584–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2021.04.011>.
32. Guijarro C, Civeira F, López-Miranda J, Masana L, Pedro-Botet J, Pintó X, et al. Situación en 2020 de los requerimientos para la utilización de inhibidores de PCSK9 en España: resultados de una encuesta nacional. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34:10–8.