



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Evolución en la Última Década del Tratamiento Hipolipemiante  
y del Grado de Consecución de Objetivos  
de Colesterol LDL tras un Síndrome Coronario Agudo**

**D.<sup>a</sup> Antonia María Castillo Navarro**

**2022**





**EVOLUCIÓN EN LA ÚLTIMA DÉCADA DEL  
TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE Y DEL GRADO DE  
CONSECUCCIÓN DE OBJETIVOS DE COLESTEROL LDL  
TRAS UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Tesis para optar al grado de  
**Doctor en Medicina y Cirugía**

Presentada por  
**Dña. Antonia María Castillo Navarro**

Dirigida por  
**Dr. Sergio Manzano Fernández**  
**Dr. Pedro José Flores Blanco**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2022



---

# **AGRADECIMIENTOS**

---



## AGRADECIMIENTOS

Mi especial agradecimiento al profesor Sergio Manzano Fernández, su motivación, esfuerzo y generosidad son el mejor ejemplo que he podido tener. Me siento afortunada de haber contado con su ayuda para la realización de esta tesis.

Al doctor Pedro Flores Blanco, por sus consejos y colaboración con este proyecto.

A mis compañeros Internistas, sobre todo a aquellos que pasaron de colegas a amigos.

A mis padres y hermano, por enseñarme el valor del trabajo, el esfuerzo y la responsabilidad. A ellos les debo todos mis logros.

A Miguel, por su apoyo incondicional y por hacerme tan feliz cada día.



## ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS .....	5
ÍNDICE DE FIGURAS .....	13
ÍNDICE DE TABLAS .....	17
ABREVIATURAS .....	21
1. INTRODUCCIÓN .....	25
1.1. Importancia de las enfermedades cardiovasculares y la cardiopatía isquémica.....	27
1.2. Definiciones de síndrome coronario agudo .....	29
1.2.1. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.....	30
1.2.2. Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.....	32
1.3. Papel de la dislipemia en la fisiopatología del síndrome coronario agudo	33
1.3.1. Dislipemia como factor de riesgo cardiovascular modificable.....	36
1.4. Tratamiento hipolipemiante e impacto pronóstico. Evidencia científica disponible .....	39
1.5. Recomendaciones actuales sobre el tratamiento hipolipemiante y objetivos de control tras un síndrome coronario agudo.....	44
1.5.1. Efectos del cambio en el estilo de vida sobre el perfil lipídico.....	45
1.5.2. Tratamiento farmacológico de la dislipemia .....	46
A) Estatinas.....	46
B) Inhibidores de la absorción de colesterol .....	47
C) Quelantes de ácidos biliares .....	48
D) Inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.	48
E) Fibratos .....	49
F) Ácidos grasos n-3 .....	50
G) Ácido nicotínico .....	50

H) Ácido Bempedoico.....	50
D) Inclisirán.....	51
J) Lomitapida .....	52
K) Mipomersen .....	52
L) Inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol	52
1.5.3. Estrategias para el control lipídico en prevención secundaria.....	52
1.6. Evidencia disponible sobre el grado de control lipídico en pacientes con enfermedad coronaria y factores asociados a la consecución de niveles objetivo de c-LDL.....	54
2. JUSTIFICACIÓN .....	59
3. HIPÓTESIS.....	63
3.1. Hipótesis principal.....	65
3.2. Hipótesis secundaria.....	65
4. OBJETIVOS .....	67
4.1. Objetivo principal.....	69
4.2. Objetivos secundarios.....	69
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	71
5.1. Ámbito del estudio.....	73
5.2. Diseño del estudio.....	73
5.3. Justificación del diseño .....	74
5.4. Población de estudio .....	75
5.4.1. Criterios de inclusión.....	75
5.4.2. Criterios de exclusión.....	75
5.5. Marco muestral, tipo de muestreo y tamaño muestral.....	76
5.6. Procedimiento y técnica recogida de datos .....	76
5.7. Aspectos éticos y legales .....	78
5.8. Variables del estudio .....	79
5.8.1. Variables dependientes o de resultado.....	79
5.8.2. Variables administrativas .....	79

---

5.8.3. Variables clínicas .....	80
Datos demográficos .....	80
Factores de riesgo cardiovascular.....	80
Comorbilidades .....	81
Exploración física .....	81
5.8.4. Variables relacionadas con las exploraciones complementarias .....	82
Determinaciones analíticas .....	82
5.8.5. Variables terapéuticas.....	82
Tratamiento farmacológico al alta.....	82
5.9. Análisis estadístico.....	83
6. RESULTADOS .....	85
6.1. Población de estudio .....	87
6.2. Tratamiento hipolipemiente al alta hospitalaria tras un SCA .....	88
6.2.1. Descripción del tratamiento hipolipemiente al alta hospitalaria tras un SCA.....	88
6.2.2. Evolución en la prescripción del tratamiento hipolipemiente a lo largo del periodo de estudio .....	91
6.2.3. Factores determinantes de la prescripción de estatinas de alta intensidad y ezetimibe al alta hospitalaria tras un SCA .....	93
6.2.4. Evolución de los factores asociados a la prescripción de estatinas de alta intensidad al alta hospitalaria tras un SCA .....	97
6.3. Grado de control de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA.....	98
6.3.1. Descripción de las determinaciones de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA en función del tiempo de seguimiento.....	98
6.3.2. Evolución del porcentaje de determinaciones de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA a lo largo del periodo de estudio.....	99
6.3.3. Grado de control de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA en función del tiempo de seguimiento .....	102
6.3.4. Evolución del grado de control de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA .....	103

6.3.5. Descripción de la población en función de la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA.....	106
6.3.6. Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA.....	108
6.3.7. Evolución de los factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA..	110
6.4. Utilidad del LDLIH para predecir el control de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras un SCA .....	112
6.4.1. Descripción de la población en función de los niveles de LDLIH .	112
6.4.2. Niveles de LDLIH y consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA.....	113
6.4.3. Análisis de curvas ROC del LDLIH para la predicción del grado de control de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA .....	115
7. DISCUSIÓN .....	119
7.1. Evolución en la prescripción del tratamiento hipolipemiante tras el alta hospitalaria por SCA.....	121
7.2. Factores determinantes del uso de estatinas de alta intensidad y ezetimibe tras el alta hospitalaria por SCA.....	124
7.3. Grado de control de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA .....	126
7.4. Valor pronóstico de los niveles de LDLIH para predecir la consecución de objetivos de c-LDL tras SCA.....	133
8. LIMITACIONES .....	137
9. CONCLUSIONES .....	141
10. BIBLIOGRAFÍA.....	145
11. ANEXOS .....	169

---

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

---



## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Algoritmo diagnóstico en el SCA.....	30
<b>Figura 2.</b> Evolución de la placa aterosclerótica.....	35
<b>Figura 3.</b> Determinantes de la trombosis coronaria.....	36
<b>Figura 4.</b> Principales estudios con estatinas en prevención primaria y secundaria. Relación lineal entre el descenso de c-LDL y la prevención de eventos cardiovasculares.....	41
<b>Figura 5.</b> Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia.....	53
<b>Figura 6.</b> Área de referencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.....	73
<b>Figura 7.</b> Porcentaje de tratamientos hipolipemiantes al alta hospitalaria tras un SCA.....	88
<b>Figura 8.</b> Dosis y tipos de estatinas empleadas al alta hospitalaria tras un SCA .	89
<b>Figura 9.</b> Tendencia en el uso de hipolipemiantes al alta tras un SCA.....	92
<b>Figura 10.</b> Tendencia de uso de estatinas de alta intensidad al alta tras un SCA...	93
<b>Figura 11.</b> Porcentaje de determinaciones de c-LDL en función del tiempo de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA.....	98
<b>Figura 12.</b> Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL al mes tras el alta hospitalaria por SCA.....	99
<b>Figura 13.</b> Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL a los 6 meses tras el alta hospitalaria por SCA.....	100
<b>Figura 14.</b> Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL a los 12 meses tras el alta hospitalaria por SCA.....	100

<b>Figura 15.</b> Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL a los 36 meses tras el alta hospitalaria por SCA.....	101
<b>Figura 16.</b> Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL a los 60 meses tras el alta hospitalaria por SCA.....	101
<b>Figura 17.</b> Grado de control de c-LDL en función del tiempo de seguimiento.....	102
<b>Figura 18.</b> Evolución en el grado de control de c-LDL al mes tras el alta a lo largo del periodo de estudio.....	103
<b>Figura 19.</b> Evolución en el grado de control de c-LDL a los 6 meses tras el alta a lo largo del periodo de estudio.....	104
<b>Figura 20.</b> Evolución en el grado de control de c-LDL a los 12 meses tras el alta a lo largo del periodo de estudio.....	104
<b>Figura 21.</b> Evolución en el grado de control de c-LDL a los 36 meses tras el alta a lo largo del periodo de estudio.....	105
<b>Figura 22.</b> Evolución en el grado de control de c-LDL a los 60 meses tras el alta a lo largo del periodo de estudio.....	105
<b>Figura 23.</b> Porcentaje de pacientes con c-LDL <55 mg/dl durante el primer año de seguimiento en función de los niveles de LDLIH.....	114
<b>Figura 24.</b> Porcentaje de pacientes con c-LDL <70 mg/dl durante el primer año de seguimiento en función de los niveles de LDLIH.....	115
<b>Figura 25.</b> Curva ROC para la predicción de la consecución de objetivos de c-LDL <55 mg/dl en función de los niveles de LDLIH tras el alta.....	116
<b>Figura 26.</b> Curva ROC para la predicción de la consecución de objetivos de c-LDL <70 mg/dl en función de los niveles de LDLIH tras el alta.....	116

---

# ÍNDICE DE TABLAS

---



## TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Clasificación de la estatinas en función de su potencia.....	46
<b>Tabla 2.</b>	Características demográficas y clínicas de la población de estudio .....	87
<b>Tabla 3.</b>	Características de la población en función del tratamiento hipolipemiente al alta.....	90
<b>Tabla 4.</b>	Factores asociados al uso de estatinas de alta intensidad al alta (análisis de regresión univariado).....	94
<b>Tabla 5.</b>	Factores asociados al uso de ezetimibe al alta (análisis de regresión univariado) .....	95
<b>Tabla 6.</b>	Factores asociados al uso de estatinas de alta intensidad al alta (análisis de regresión multivariado) .....	96
<b>Tabla 7.</b>	Factores asociados al uso de ezetimibe al alta (análisis de regresión multivariado).....	96
<b>Tabla 8.</b>	Factores asociados de forma independiente a la prescripción de estatinas de alta intensidad al alta en función del periodo de estudio (análisis de regresión multivariado).....	97
<b>Tabla 9.</b>	Características de la población en función de la primera determinación de c-LDL durante el periodo de estudio. ....	107
<b>Tabla 10.</b>	Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria (análisis de regresión univariado)..	109
<b>Tabla 11.</b>	Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria (análisis de regresión multivariado).	109
<b>Tabla 12.</b>	Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL <55 mg/dl durante el primer año tras el alta hospitalaria en función del periodo de estudio (análisis de regresión multivariado).....	111

<b>Tabla 13.</b> Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL <70 mg/dl durante el primer año tras el alta hospitalaria en función del periodo de estudio (análisis de regresión multivariado).....	111
<b>Tabla 14.</b> Características de la población en función de los niveles de LDLIH ...	113
<b>Tabla 15.</b> Puntos de corte ROC de LDLIH para predecir el no cumplimiento de objetivos de c-LDL <55 mg/dl durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA.....	117
<b>Tabla 16.</b> Puntos de corte ROC de LDLIH para predecir el no cumplimiento de objetivos de c-LDL <70 mg/dl durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA.....	118

---

## **ABREVIATURAS**

---



---

## ABREVIATURAS

<b>AHA:</b>	American Heart Association.
<b>c-HDL:</b>	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
<b>c-LDL:</b>	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
<b>ECV:</b>	Enfermedades cardiovasculares.
<b>ESC/EAS:</b>	European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society.
<b>HDL:</b>	Lipoproteínas de alta densidad.
<b>OR:</b>	Odds ratio.
<b>IAM:</b>	Infarto agudo de miocardio.
<b>IDL:</b>	Lipoproteínas de densidad intermedia.
<b>IAMCEST:</b>	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
<b>IAMSEST:</b>	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.
<b>LDL:</b>	Lipoproteínas de baja densidad.
<b>LDLIH:</b>	Colesterol LDL intrahospitalario.
<b>PCSK9:</b>	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
<b>SCA:</b>	Síndrome Coronario Agudo.
<b>SCACEST:</b>	Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST.
<b>SCASEST:</b>	Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST.
<b>TG:</b>	Triglicéridos.
<b>VLDL:</b>	Lipoproteínas de muy baja densidad.



---

# 1. INTRODUCCIÓN

---



## **1.1. Importancia de las enfermedades cardiovasculares y la cardiopatía isquémica**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y en ocasiones las complicaciones trombóticas que originan son la principal causa de mortalidad y morbilidad en países desarrollados, ocupando la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular el primer y segundo puesto respectivamente (1). Aunque la tasa de defunción ha disminuido en las últimas cuatro décadas, se calcula que originan más de 16 millones de muertes al año, previendo que esta cifra se eleve hasta los 23,3 millones en el año 2030.

La cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria sigue siendo la primera causa de muerte en el mundo y tiene lugar cuando se presenta un desequilibrio entre el flujo sanguíneo que llega por las arterias coronarias y los requerimientos de oxígeno del miocardio. La causa más frecuente es la enfermedad arteriosclerótica, con periodos prolongados de estabilidad que origina el síndrome coronario crónico o típicamente desestabilizarse debido a erosión o rotura de la placa arterioesclerótica, ocasionando el síndrome coronario agudo (SCA), presentación clínica más frecuente y grave (2).

La prevalencia de la enfermedad coronaria es difícil de evaluar y frecuentemente se ha realizado a través de encuestas poblacionales. Según la American Heart Association (AHA), cuya última actualización ha sido publicada en febrero de 2021, se estima que Estados Unidos aproximadamente 15,4 millones de personas mayores de 20 años tienen cardiopatía isquémica (3), lo que constituye una prevalencia del 6,8% entre los mayores de 20 años (el 7,4% de los varones y el 6,2% de las mujeres). Si consideramos de forma específica el infarto agudo de miocardio (IAM), la prevalencia aproximada es del 3,1% (el 4% de los varones y el 2,3% de las mujeres) (4), lo que muestra un predominio masculino de la enfermedad coronaria en general y del IAM en particular sobre todo a partir de los 60 años en adelante (5).

En España, no existen datos de la prevalencia real de cardiopatía isquémica y hay pocos estudios publicados que aporten información directa. Un artículo divulgado hace más de 20 años, analizó la prevalencia de angina y la situó en el 7,3% y 7,7% de los varones y mujeres respectivamente (6). El Instituto Nacional de Estadística a través de la Encuesta Nacional de Salud, en sus últimas actualizaciones ha hecho referencia al IAM de forma explícita, estimándose una prevalencia aproximada del 1% en hombres y del 0,5% en mujeres en el año 2011-2012 y del 0,7% de forma global en la última actualización publicada en 2017 (7).

En cuanto a la incidencia de enfermedad coronaria, sabemos que aumenta con la edad y que las mujeres tienen un retraso medio de aproximadamente 10 años con respecto a los varones. Para el IAM y la muerte súbita, la demora es en torno a 20 años, diferencia que disminuye a edades más longevas (8). De forma general, en Estados Unidos la incidencia ha disminuido en las últimas décadas entre 114 y 133 casos por cada 100.000 personas y año de seguimiento, tendencia temporal aplicable a otros países desarrollados, incluido España (6), pero no a los territorios en vías de desarrollo. En nuestro país, en el año 2018 murieron 14.521 personas a consecuencia de un IAM, con una tasa de mortalidad de 31,1 casos por cada 100.000 habitantes, según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (9).

En definitiva, desde los años 70 y sobre todo a partir de la década de los 90, la tasa de cardiopatía isquémica ha disminuido en países industrializados entre un 24% y un 50% (10), lo que en parte se ha debido a la aparición de la terapia antitrombótica moderna, la mejora en el manejo agudo del SCA, la optimización del tratamiento de la insuficiencia cardiaca y revascularización en los casos de angina crónica. La otra parte del progreso se ha producido por una mejora gradual en el control de los factores de riesgo cardiovascular en la población general, con una reducción del colesterol total, de la presión arterial y al abandono del hábito tabáquico y las prácticas sedentarias (11,12).

Por tanto, aunque los factores de riesgo y la enfermedad arterioesclerótica están ampliamente estudiados en la etiopatogenia de las ECV, la dislipemia se ha identificado como el factor que conlleva mayor riesgo de sufrir enfermedad coronaria (13–15). La mortalidad de la misma está directamente relacionada con las cifras de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), de tal forma que lograr un control idóneo es crucial tanto en prevención primaria, como para mejorar el pronóstico y evitar recurrencias en los pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular (16,17).

En la presente tesis se describirá el grado de control lipídico a lo largo de los últimos 10 años en pacientes que han presentado un SCA y además, se tratará de identificar qué factores predictores se asocian a un adecuado control, para así reconocer aquellos sujetos que se beneficiarían de optimizar la terapia hipolipemiente.

## **1.2. Definiciones de síndrome coronario agudo**

El SCA se define como la presentación aguda de la cardiopatía isquémica y comprende un conjunto de entidades clínicas caracterizadas por la obstrucción parcial o total de una arteria coronaria por un trombo, debido a rotura o erosión de una placa arterioesclerótica vulnerable, ocasionando complicaciones clínicas secundarias a isquemia o necrosis miocárdica(18). Incluye el SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), el SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y la muerte súbita.

Para el diagnóstico de estos procesos nos basamos en tres pilares fundamentales: la historia clínica, el electrocardiograma y la determinación de marcadores de necrosis miocárdica, como se representa en la Figura 1.

	Likelihood of myocardial infarction (MI)				
	LOW				HIGH
I. Clinical setting Symptoms and vital signs					
II. Electrocardiogram (ECG)	Normal ECG	ST depression (mild)	ST depression	ST depression	ST elevation
III. Troponin level at 0h		-	-/+	+	+++ ++++
IV. Troponin change (within 1, 2 or 3h)		-	-/+	+	+++ If any of above, consider direct rule-in
Triage decision	Rule-out MI		Observe		Rule-in MI
Differential diagnosis	Noncardiac		Unstable angina	Other cardiac	NSTEMI STEMI

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en el SCA.

Fuente: Guías ESC año 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del SCASEST(19); CPR = reanimación cardiopulmonar; MI = infarto de miocardio; NSTEMI = infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; STEMI = infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

### 1.2.1. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Dentro de este grupo se incluye tanto la angina inestable como el IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST). La definición de angina inestable se basa fundamentalmente en su presentación clínica, pudiendo tener o no asociadas alteraciones electrocardiográficas. Además del carácter opresivo del dolor torácico, habitualmente irradiado a mandíbula y/o brazo izquierdo, la angina se presenta característicamente en reposo o tras la realización de esfuerzos pequeños y suele tener una duración superior a 20 minutos, si no se interrumpe antes con nitroglicerina sublingual. Se puede presentar en reposo, de manera brusca o bien con esfuerzos físicos de baja intensidad y puede acompañarse de otros síntomas, siendo la diaforesis, las náuseas y la disnea los más habituales.

La principal diferencia entre el IAMSEST y la angina inestable es que, en el primero la isquemia es lo suficientemente grave y persistente para originar daño miocárdico, lo que deriva en la elevación de marcadores de necrosis miocárdica (troponina T o I) que podemos cuantificar. En pacientes con angina inestable los marcadores de necrosis miocárdica son negativos, y como se ha descrito previamente, pueden tener asociados cambios en el electrocardiograma sugestivos de isquemia (descenso del segmento ST, ondas T planas, pseudonormalización de las ondas T o inversión de la onda T), aunque también puede presentarse con un electrocardiograma normal. Por tanto, la presentación clínica por sí misma no distingue entre angina inestable e IAMSEST, cuya diferencia principal es la presencia y persistencia de isquemia miocárdica en el caso del IAMSEST, representada por la elevación de la troponina T. La estrategia terapéutica inicial en estos pacientes es aliviar los síntomas y la isquemia, además de la monitorización del paciente mediante electrocardiogramas seriados y marcadores de necrosis miocárdica. Dado que el desencadenante fundamental es la oclusión parcial por un trombo tras la ruptura o erosión de una placa arteriosclerótica, la terapia antitrombótica va a constituir el tratamiento fundamental. No obstante, el SCASEST engloba a un amplio grupo de pacientes con una marcada variabilidad clínica que condiciona un pronóstico diferente dependiendo de la estratificación del riesgo.

Las guías europeas publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Arteriosclerosis (ESC/EAS) en el año 2015 sobre el manejo del SCASEST (20) recomiendan el tratamiento mediante inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico y clopidogrel o ticagrelor/prasugrel) asociados a anticoagulantes en la fase aguda, lo que se ha asociado a una reducción de las complicaciones trombóticas. La combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes es más efectiva que cualquiera de los tratamientos por separado. A la mayoría de pacientes hospitalizados con diagnóstico de SCASEST se les realiza coronariografía y cuando está indicado revascularización coronaria. La estrategia invasiva inmediata (<2 horas) frente a la estrategia invasiva temprana

(<24 horas) o la estrategia invasiva estándar (<72 horas), se establece en función del perfil de riesgo y disponibilidad de intervencionismo coronario percutáneo en el centro donde se lleve a cabo. Hay que considerar, que en pacientes sin síntomas recurrentes o ausencia de alguno de los criterios de riesgo más reconocidos, se recomienda comenzar con una prueba de estrés de isquemia inducible antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva a realizar.

### **1.2.2. Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST**

Estos pacientes se presentan clínicamente con dolor torácico agudo, habitualmente intenso y persistente, con una duración superior a los 30 minutos, lo que generalmente refleja una oclusión coronaria completa. La mayoría de ellos sufrirá en último término un IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST). El electrocardiograma mostrará elevación del segmento ST mantenida durante más de 20 minutos, con una serie de criterios diagnósticos (elevación del punto J al menos en dos derivaciones contiguas  $\geq 0,2$  mV en hombres y  $\geq 0,15$  mV en mujeres en derivaciones de V2 a V3 y de  $\geq 0,1$  mV en el resto de derivaciones), junto a una presentación clínica compatible (21). Es también fundamental el alivio sintomático del dolor y la monitorización continua para detectar posibles arritmias. El objetivo terapéutico es una reperfusión rápida, completa y sostenida de la arteria coronaria responsable mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico endovenoso (22). La angioplastia coronaria es la estrategia de reperfusión preferida en el SCACEST por encima de la fibrinólisis, siempre que la realice un equipo experimentado en los plazos recomendados. Los pacientes que se someten a intervencionismo coronario percutáneo deben recibir tratamiento antiplaquetario doble mediante una combinación de ácido acetil salicílico y clopidogrel o prasugrel/ticagrelor y un anticoagulante parenteral de forma precoz tras el diagnóstico de SCACEST (21).

En ambos tipos de SCA, el tratamiento farmacológico tras la fase aguda inicial es similar. A los fármacos antiplaquetarios, cuya duración vendrá determinada por las características del evento y del paciente, se asocian en la mayoría de los casos bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II. Además, se iniciará tratamiento hipolipemiante de alta intensidad en todos los pacientes que hayan presentado un evento isquémico agudo, con el objetivo de lograr el grado de control de c-LDL establecido, lo que ha demostrado de forma robusta beneficios en prevención secundaria como se verá más adelante.

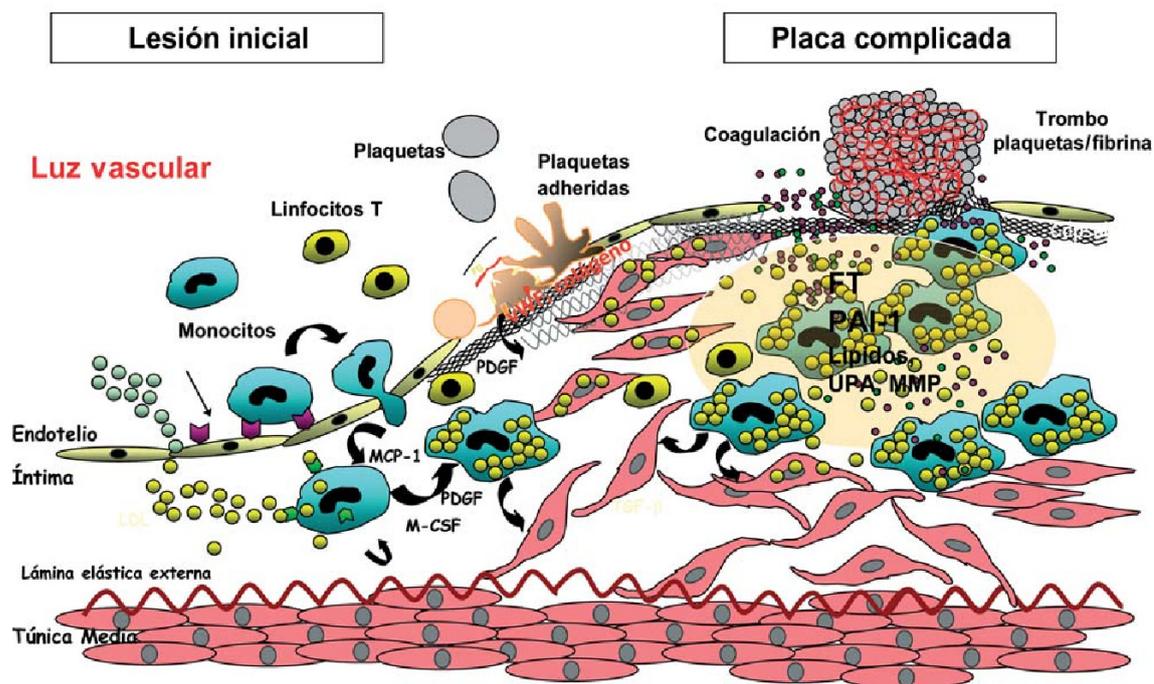
### **1.3. Papel de la dislipemia en la fisiopatología del síndrome coronario agudo**

El mecanismo fisiopatológico que con más frecuencia subyace en el SCA es la obstrucción parcial o total de una arteria coronaria debido a la complicación de una placa de ateroma, lo que da lugar a las manifestaciones secundarias a isquemia o necrosis miocárdica.

La aterosclerosis es una enfermedad crónica que afecta a las arterias de mediano y gran calibre. En primera instancia, se produce una disfunción endotelial que provoca endurecimiento y engrosamiento de la capa media e íntima de los vasos sanguíneos. Rara vez tiene desenlaces fatales persé, siendo la complicación aguda de la placa de ateroma la responsable última de la reducción brusca del flujo coronario. De forma minoritaria, la cardiopatía isquémica puede producirse como consecuencia de traumatismos, disecciones endoteliales, vasculitis con implicación de las arteria coronarias, anomalías congénitas, adicción a la cocaína o complicaciones derivadas del cateterismo cardiaco.

Siendo la placa de ateroma la lesión fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la aterosclerosis, esta se desarrolla en cinco fases diferenciadas, según esta-

bleció en el año 1992 Fuster et al (23). En la primera, niveles altos de c-LDL inducen lesión en el endotelio vascular y transporte de las lipoproteínas hasta la pared arterial, lo que ocasiona el depósito de las partículas de c-LDL en la íntima arterial. En la segunda etapa, estas lipoproteínas se vuelven más electronegativas, porque reaccionan con las lisinas de la apolipoproteína B100, una forma de lipoproteína de baja densidad, que son tóxicas para las células del endotelio. En tercer lugar, un receptor no específico de las células reconoce las partículas c-LDL oxidadas y son internalizadas de forma continua, sin que la entrada de colesterol a la célula afecte a su funcionalidad. Si las células del endotelio vascular sobrepasan su capacidad de almacenamiento originan apoptosis o muerte celular lo que libera factores proaterogénicos determinantes en el mantenimiento de la aterosclerosis. En la cuarta etapa, se produce la inflamación a consecuencia de la oxidación de las c-LDL. Varias causas inciden en este proceso como son; una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T, intervención en la diferenciación de monocito a macrófago y aumento de la producción de citoquinas, dando lugar a la formación de células espumosas, como se representa en la Figura 2. En la etapa final, las células espumosas potencialmente aterogénicas surgen como consecuencia de una respuesta autoinmune desencadenada por las lipoproteínas que han resultado modificadas a consecuencia del proceso previo de oxidación.



**Figura 2. Evolución de la placa aterosclerótica.**

Representación esquemática de la evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de disfunción endotelial a etapas avanzadas con la presencia de placas complicadas. Las lesiones vasculares ateroscleróticas son el resultado de complejas interacciones entre células inflamatorias, plaquetas, elementos vasculares y lipoproteínas que regulan la expresión de genes y proteínas directamente involucradas en el proceso de remodelado vascular. FT: factor tisular; M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos; MMP: metaloproteinasas; PAI-1: inhibidor del del plasminógeno tipo-1 activado; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; UPA: activador del plasminógeno tipo uroquinasa. Fuente: Badimón L, et al (24).

Si se produce la complicación de la placa, en primer lugar la sangre circulante contacta con los elementos constitutivos de la misma, proceso que induce a la agregación plaquetaria (Figura 3) y tras un cambio conformacional pasando a ser espiculadas tiene lugar la activación de las mismas, lo que contribuye a la producción de trombina. A su vez, se produce su desgranulación que libera tromboxano A<sub>2</sub>, serotonina y otros mediadores que actúan atrayendo y reclutando más plaquetas. El último proceso en la activación plaquetaria consiste en la expresión en su superficie de receptores de glicoproteína IIb/IIIa para fijar fibrinógeno. Simultáneamente a la formación del trombo plaquetario, se acelera la cascada de la coagulación mediante la liberación del factor tisular,

que le proporcionará estabilidad (25). Finalmente, se activa el factor X que da lugar a la generación de trombina que a su vez, además de transformar el fibrinógeno en fibrina (potente estímulo para la agregación plaquetaria), activa al factor XIII estableciendo enlaces cruzados y consiguiendo la estabilización del coágulo de fibrina.

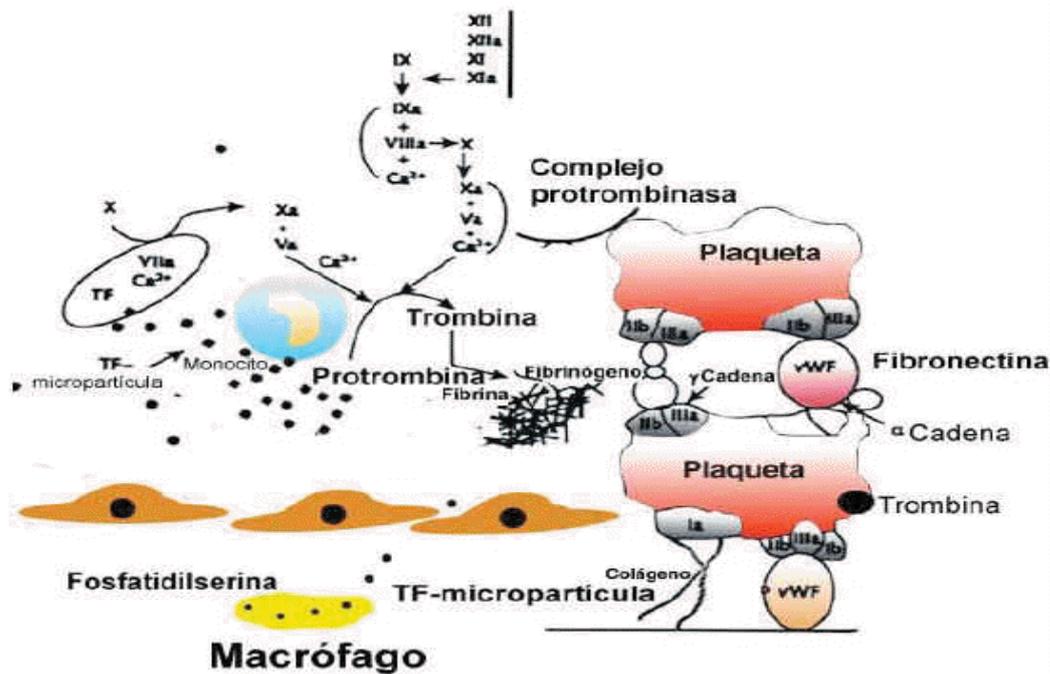


Figura 3. Determinantes de la trombosis coronaria.

La fragmentación de la placa pone en contacto el contenido de la misma con el torrente sanguíneo, activando la hemostasis y generando trombina. Las plaquetas se unen al factor de von Willebrand a través de los receptores GPIb y GPIa. El fibrinógeno se une a los receptores GPIIb/IIIa y se forman puentes entre plaquetas y fibrinógeno, facilitando la agregación plaquetaria. El factor tisular de la placa aterosclerótica se activa al entrar en contacto con la fosfatidilserina en la superficie de las células apoptóticas y forma micropartículas procoagulantes que, junto con las transportadas por los monocitos, activan la cascada de la coagulación generando trombina. Esta, en asociación con las membranas celulares y plaquetas, convierte el fibrinógeno en fibrina, activa las plaquetas y los factores V y VIII, estabilizando al trombo. Fuente: Sambola et al (26).

### 1.3.1. Dislipemia como factor de riesgo cardiovascular modificable

La dislipemia definida como cualquier alteración en los niveles de lípidos plasmáticos, fundamentalmente colesterol, c-LDL y TG, desempeña un papel primordial en la

formación y desarrollo de la placa aterosclerótica, siendo el c-LDL el principal causante de enfermedad coronaria (15). Debido a esta evidencia, la consecución de objetivos lipídicos recomendados por las principales guías de práctica clínica, es una de las metas primordiales en prevención secundaria, como se verá más adelante (27).

Los lípidos debido a su insolubilidad precisan ser transportados, siendo las lipoproteínas plasmáticas las macromoléculas encargadas de dicha función. Están formadas por colesterol, TG, fosfolípidos y proteínas específicas denominadas apoproteínas. En la actualidad, las lipoproteínas se clasifican en función de la proporción de partículas en su estructura y de las distintas apoproteínas que contengan, confiriéndole una determinada densidad y son: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína (a) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Todas las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B100 <70 nanómetros de diámetro pueden cruzar la barrera endotelial, especialmente en presencia de disfunción endotelial, donde pueden quedar atrapadas iniciando el proceso de aterosclerosis previamente descrito (28).

De forma paralela, sabemos que el colesterol recorre dos circuitos diferentes en función de la procedencia del mismo. El colesterol exógeno, el que procede de la dieta, es absorbido en el intestino y a través de los quilomicrones viaja hasta el hígado con la función de distribución y almacenamiento de energía. La ruta endógena se encarga de reenviar los lípidos desde el hígado hacia los tejidos y viceversa en función de las necesidades del organismo. Las lipoproteínas LDL son las encargadas de transportar e internalizar el colesterol en los tejidos periféricos, mientras que las lipoproteínas HDL transportan el colesterol en sentido inverso para su excreción (29).

En la práctica clínica, la concentración de lipoproteínas no suele determinarse de forma directa, sino que se realiza a partir de su contenido en colesterol total. Por otra parte, el colesterol se distribuye entre las tres principales clases de lipoproteínas:

LDL, HDL y VLDL, y una pequeña concentración, puede también contenerse en las IDL y en la lipoproteína (a). De esta forma, en un perfil sérico estándar se puede obtener la concentración de colesterol total, c-HDL y TG. Para el cálculo de las cifras plasmáticas de c-LDL se utilizan métodos indirectos a través de la fórmula de Friedewald (30), que requiere tres análisis independientes de colesterol total, c-HDL y TG. Hay que tener en cuenta que, para valores de TG muy elevados (>400 mg/dl) la ecuación es inexacta y no debe utilizarse, lo que debe tenerse en cuenta, cuando la muestra no se haya extraído en ayunas. La detección directa de c-LDL también es posible mediante técnicas enzimáticas o ultracentrifugación, pero son más costosas y requieren un mayor tiempo de análisis (27). En general, las comparaciones entre el c-LDL calculado y directo muestran buena concordancia (31). No obstante, la definición de c-LDL indirecto y c-LDL calculado es la misma: colesterol no HDL menos colesterol VLDL es lo mismo que, la suma del colesterol transportado por las lipoproteínas LDL, IDL y lipoproteína (a).

La fórmula de Friedewald puede expresarse como se detalla a continuación:

- Formulada en mmol/l:  $c\text{-LDL} = \text{colesterol total} - c\text{-HDL} - (\text{TG} / 2,2)$ .
- Formulada en mg/dl:  $c\text{-LDL} = \text{colesterol total} - c\text{-HDL} - (\text{TG} / 5)$ .

Debido a que, tanto la determinación directa como calculada puede tener sesgos, sobre todo en presencia de hipertrigliceridemia (32,33), una alternativa es el cálculo del colesterol no HDL como colesterol total menos c-HDL, lo que representa una medida del colesterol transportado por todas las apoproteínas B aterogénicas, incluidas las partículas ricas en TG de las VLDL y sus remanentes (34).

## **1.4. Tratamiento hipolipemiante e impacto pronóstico. Evidencia científica disponible**

Numerosos ensayos clínicos han demostrado una relación lineal, progresiva y creciente para todos las cifras de c-LDL y desarrollo de ECV, especialmente de cardiopatía isquémica (35-38), como se representa en la Figura 4. Dicho de otra forma, se ha estudiado suficientemente la asociación entre la aparición de complicaciones cardiovasculares de origen aterotrombótico y las cifras de c-LDL, conociendo que cumple criterios de causalidad (35,38,39), de tal forma que el descenso del riesgo cardiovascular es proporcional a la bajada de c-LDL que se alcance (16,40). La evidencia científica disponible pone de manifiesto que además, cuánto más se baje el c-LDL mayor beneficio, sobre todo en pacientes con un riesgo muy elevado o que hayan presentado un evento coronario previo (41,42), no habiéndose determinado ningún descenso en los niveles de c-LDL por debajo del cual, deje de ser seguro (37).

Estos hallazgos han determinado una revolución en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, siendo las estatinas los fármacos hipolipemiantes responsables de esta evolución. El metaanálisis de la Cholesterol Treatment Trialists' (CTT), collaboration (16) publicado en 2003 con más de 90.000 pacientes que recibieron estatinas, demostró que por cada reducción de 1 mmol/L (aproximadamente 38,7 mg/dl) de c-LDL, se producía un descenso del 20% en la mortalidad coronaria y del 10% de la mortalidad por cualquier causa.

En los últimos treinta años se han realizado números estudios con estatinas. Cronológicamente, uno de los primeros ensayos que demostró una reducción de la mortalidad cardiovascular y global fue el Scandinavian Simvastatin Survival Study o 4S (43) publicado en el año 1994. En él se incluyeron 4.444 pacientes con angina o IAM previo con un colesterol total medio elevado, en torno a 188 mg/dl, aleatorizándose a recibir simvastatina o placebo durante un seguimiento medio de 5,4 años. El tratamiento con

simvastatina demostró una reducción de la mortalidad total del 12% al 8%. Unos años más tarde, el estudio Cholesterol and Recurrent Events (CARE) (44), publicado en 1996 y en que se incluyeron 576 mujeres en prevención secundaria, demostró que aquellas que recibieron pravastatina tuvieron una reducción del 43% para el objetivo primario, que fue un combinado de muerte de origen coronario e IAM no fatal. Posteriormente, el estudio Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) (45) publicado en 1998, evaluó el efecto de la pravastatina frente a placebo en 9.014 pacientes con enfermedad coronaria y un perfil lipídico más variable que el estudio previo, con una mediana de c-LDL de 150 mg/dl. El tratamiento con pravastatina se asoció a una reducción de la mortalidad global del 8,3% al 6,4%.

En los primeros años del siglo XXI, cabe destacar varios ensayos clínicos. El primero, el Heart Protection Study (HPS)(46) en 2002. En él, se incluyeron 20.536 pacientes en prevención primaria y secundaria, con un alto riesgo cardiovascular o enfermedad coronaria establecida y demostró que, el uso de simvastatina frente a placebo tenía un efecto reductor en la mortalidad cardiovascular (17%) y en la mortalidad global (12,9%). Dos años más tarde, en 2004, se publica el estudio PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators) (47), que estableció otra premisa actualmente reconocida y es que, tras un SCA los pacientes se benefician de un tratamiento hipolipemiante de alta potencia frente a un regimen conservador. Se comparó la eficacia de atorvastatina 80 mg/día frente a pravastatina 40 mg/día para prevenir la aparición de nuevos eventos isquémicos. Se incluyeron 4.162 pacientes y el tratamiento con estatinas de alta intensidad redujo un 16% la aparición de nuevos episodios cardiovasculares. El estudio TNT (Treating to New Targets) (48) en 2005 puso de manifiesto que, el tratamiento intensivo con atorvastatina para reducir las cifras de c-LDL por debajo de 100 mg/dl en pacientes con cardiopatía isquémica estable, se asociaba con un beneficio clínico significativo. Se reclutaron 10.001 pacientes con valores de c-LDL <130 mg/dl y se aleatorizaron a

recibir 10 mg u 80 mg de atorvastatina de tal forma que, los pacientes que recibieron tratamiento con dosis elevadas, presentaron una incidencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte, IAM no fatal e ictus), del 8,7% frente al 10,9% del grupo control, lo que representó una reducción absoluta del 2,2%.

Otros trabajos posteriores como los estudios IDEAL (49), ALLIANCE (50), SPARCL (51) y MIRACL (52), han sumado más evidencia sobre el beneficio que supone el tratamiento con estatinas en el descenso del c-LDL y consiguiente riesgo cardiovascular.

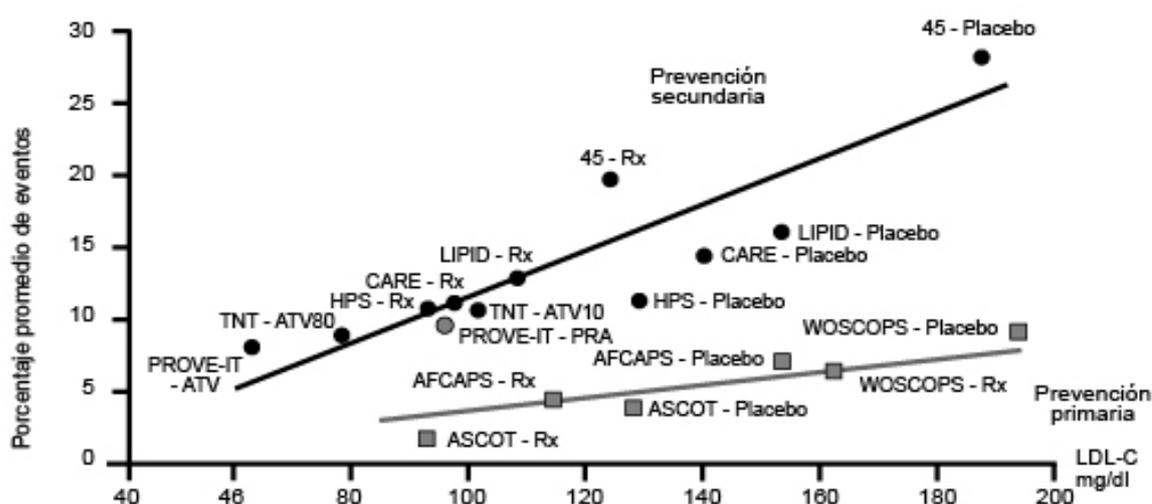


Figura 4. Principales estudios con estatinas en prevención primaria y secundaria. Relación lineal entre el descenso de c-LDL y la prevención de eventos cardiovasculares.

Fuente: Rosensen RS. *Exp Opin Emerg Drugs* 2004; 9:269-279 y de la Rosa JC (53).

No fue hasta el año 2015 cuando se produce un punto de inflexión en el tratamiento de la dislipemia, coincidiendo con la publicación del estudio IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (54), primero que prueba el beneficio de un tratamiento no estatinico y establece que cualquier fármaco que produzca una reducción de c-LDL, tiene beneficio en el descenso del riesgo cardiovascular. Se evaluó el efecto de ezetimibe, un fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol,

combinado con simvastatina y se comparó con simvastatina en monoterapia en pacientes que habían presentado un SCA. Se incluyeron un total de 18.444 sujetos y se demostró que la adicción de ezetimibe a estatinas reducía el c-LDL hasta valores de 54 mg/dl en comparación con los 70 mg/dl alcanzados en el grupo de tratamiento único con simvastatina. El objetivo principal (combinado de mortalidad cardiovascular, IAM, angina inestable, revascularización coronaria o quirúrgica) se redujo un 2% de forma absoluta en el grupo de tratamiento doble, sin producir aumento de efectos adversos, impulsando la teoría de que, cuánto más se baje el c-LDL, mejor pronóstico, independientemente de que fármaco se emplee para ello.

Otros análisis realizados con ezetimibe son el estudio EXPLORER2 (55) en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular. En él, se comparó el tratamiento con rosuvastatina 40 mg frente a la combinación de rosuvastatina 40 mg y ezetimibe 10 mg. La disminución de c-LDL fue mayor en el grupo de la terapia doble, alcanzando un 70% de descenso medio, frente al 57% en el brazo tratado con rosuvastatina en monoterapia. En pacientes con un riesgo cardiovascular muy alto, el objetivo de c-LDL <70 mg/dl se logró en el 80% de los que recibieron tratamiento combinado, frente al 35% de los que únicamente rosuvastatina.

El estudio SHARP (*Heart and Renal Protection*) probó que la combinación de simvastatina 20 mg con ezetimibe 10 mg en pacientes con insuficiencia renal, entre los cuales más de 1.500 pacientes tenían un filtrado glomerular <30 ml/min/m<sup>2</sup>, tenía un buen perfil de seguridad y resultó superior a la combinación con placebo en prevención cardiovascular (56).

No obstante, de todos ellos, IMPROVE-IT ha sido el ensayo de mayor relevancia y el primero que proporcionó información sobre la eficacia y seguridad de reducir el c-LDL hasta cifras previamente no alcanzadas.

En este sentido, más recientemente los ensayos clínicos FOURIER (The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 inhibition in subjects with Elevated Risk) (57) y ODYSSEY (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After and acute coronary síndrome during treatment with Alirocumab) (58), realizados con los nuevos inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), evolucumab y alirocumab respectivamente, han ampliado la evidencia del beneficio que supone la reducción de c-LDL tras alcanzar cifras medias de 30 y 53 mg/dl al final del estudio, sin que se haya observado un punto de corte por debajo del cual el descenso sea peligroso o aumenten los efectos secundarios (41).

En el estudio FOURIER, se incluyeron pacientes con factores de riesgo y eventos cardiovasculares previos que tenían un c-LDL >70 mg/dl, a pesar del tratamiento con estatinas de alta intensidad asociadas o no a ezetimibe. Los pacientes se aleatorizaron a recibir evolucumab o placebo durante un tiempo promedio de 2,2 años. El 9,8% de los pacientes tratados con evolucumab y el 11,3% de los tratados con placebo presentaron una recurrencia isquémica (muerte por ECV, IAM, ictus, hospitalización por angina de pecho o revascularización coronaria), independientemente de la estatina empleada y del valor inicial de c-LDL (59). Adicionalmente cuánto más descenso de c-LDL, menor incidencia de ECV (60).

En el estudio ODYSSEY OUTCOMES se incluyeron 18.924 pacientes que habían presentado un SCA los 12 meses previos y tenían cifras de c-LDL >70 mg/dl a pesar de recibir tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas, asociadas o no a otros fármacos hipolipemiantes. Los pacientes fueron aleatorizados a alirocumab o placebo durante un tiempo medio de 2,8 años. El 9,5% de los pacientes tratados con alirocumab y el 11,1% de los tratados con placebo presentaron una recurrencia isquémica (muerte por ECV, IAM, ictus u hospitalización por angina). El efecto de alirocumab fue más acusado en el subgrupo con c-LDL  $\geq$ 100 mg/dl. Así mismo, el tratamiento se asoció a una incidencia menor de muerte por cualquier causa.

Por tanto, el conjunto de fármacos hipolipemiantes para el control de c-LDL actualmente disponibles, con beneficios cardiovasculares probados incluye principalmente: estatinas, ezetimibe e inhibidores de la PCSK9, siendo las estatinas de alta intensidad la primera opción terapéutica en la mayoría de casos.

## **1.5. Recomendaciones actuales sobre el tratamiento hipolipemiante y objetivos de control tras un síndrome coronario agudo**

Las guías europeas actualmente vigentes sobre el manejo de la dislipemia publicadas en el año 2019 (27), las versiones previamente divulgadas en 2011 (61) y 2016 (62), así como las recomendaciones realizadas por las guías de la AHA en su última versión de 2018 (63) y anteriores ediciones (64,65), han realizado especial énfasis en la importancia que supone el descenso de c-LDL en la prevención de las ECV. Además, se sabe que el beneficio derivado de la reducción de c-LDL no es específico del tratamiento con estatinas (54), no habiéndose determinado ningún valor de c-LDL por debajo del cual desaparezca el beneficio clínico o aparezcan efectos nocivos.

El grupo de trabajo europeo, al igual que en publicaciones anteriores, en su última actualización mantiene el enfoque basado en objetivos individuales, adaptados al nivel de riesgo cardiovascular total. En pacientes con un riesgo muy elevado o en prevención secundaria, se recomienda un objetivo de c-LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) y al menos una reducción del 50% respecto a las cifras basales; un cambio importante respecto a las guías publicadas por la ESC/EAS en el año 2016, cuyo objetivo era alcanzar cifras de c-LDL <70 mg/dl (<1,8 mmol/l). Además, en sujetos con ECV establecida que presentan un segundo evento cardiovascular en los siguientes dos años, se puede considerar un objetivo de c-LDL <40 mg/dl (<1 mmol/l) (57,58).

Los objetivos secundarios actualmente presentan una valoración moderada ya que no se han estudiado considerablemente en ensayos clínicos, de tal forma que, el

colesterol no cHDL debe ser <85 mg/dl (<2,2 mmol/l) y la apoproteína B <65 mg/dl en pacientes con un riesgo cardiovascular muy elevado, no habiéndose establecido objetivos específicos para c-HDL y TG, aunque sabemos que las cifras elevadas del primero predicen regresión de la placa de aterosclerosis, mientras que si son bajas, se asocian a un exceso de eventos y mortalidad, incluso cuando el c-LDL es bajo.

### **1.5.1. Efectos del cambio en el estilo de vida sobre el perfil lipídico**

Las modificaciones en el estilo de vida y el rol de la nutrición en la modificación del perfil lipídico y prevención de las ECV se ha estudiado ampliamente (66,67), con evidencia que demuestra que el tipo de dieta puede modular la aterogénesis, bien directamente o a través del efecto que produce en los factores de riesgo clásicos como la dislipemia, la presión arterial o la concentración de glucosa.

Dentro de los patrones dietéticos estudiados, los que se han evaluado más extensamente son la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), para el control de la presión arterial y la dieta mediterránea (64,68). En concreto el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), es un ensayo clínico multicéntrico llevado a cabo en España, en el que se demostró el impacto de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces. Produjo una reducción de casi el 30% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus o muerte de causa cardiovascular) en personas con un riesgo alto pero sin eventos clínicos en el momento de la inclusión (69).

De forma general, los cambios en el estilo de vida que más impacto han supuesto son la reducción de las grasas saturadas y trans de la dieta, disminución del exceso de peso corporal, evitar el consumo de alcohol y realizar actividad física moderada durante más de 30 minutos diarios.

## 1.5.2. Tratamiento farmacológico de la dislipemia

### A) Estatinas

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado por inhibición competitiva con la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa. La disminución de la concentración de colesterol intracelular induce un aumento en la expresión de los receptores c-LDL en la superficie de los hepatocitos, lo que produce un aumento de la captación de c-LDL desde la sangre y por tanto, una disminución de la concentración circulante y de otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, entre ellas partículas ricas en TG.

El grado de reducción de c-LDL depende de la dosis utilizada y varía entre las distintas estatinas (70), aunque se han observado diferencias individuales con la misma dosis farmacológica (37).

Se pueden clasificar en función de la magnitud en el descenso de c-LDL que producen, dividiéndose en tres categorías: alta, moderada y baja intensidad (64). La terapia con estatinas de alta intensidad típicamente reduce los niveles de c-LDL en más del 50%, las estatinas de intensidad moderada producen un descenso comprendido entre el 30-49%, siendo del 30% cuando se utilizan estatinas de baja intensidad (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de la estatinas en función de su potencia**

<b>ESTATINAS DE BAJA INTENSIDAD</b> (descenso c-LDL <30%)	<b>ESTATINAS DE MODERADA INTENSIDAD</b> (descenso c-LDL 30-50%)	<b>ESTATINAS DE ALTA INTENSIDAD</b> (descenso c-LDL >50%)
Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg	Simvastatina 20-40 mg Atorvastatina 10-30 mg Rosuvastatina 5-10 mg Pravastatina 40 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 80 mg Pitavastatina 2-4 mg	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 10-40 mg

En cuanto a los efectos adversos, los síntomas musculares son los más descritos, siendo la mialgia frecuente (71) y la rabdomiolisis muy infrecuente, forma más grave de miopatía inducida por estatinas. Otro efecto posible es el daño hepatoceular, produciéndose un leve aumento de la enzima alanina aminotransferasa en el 0,5-2% de los pacientes, más frecuente cuando se usan estatinas de alta potencia o dosis elevadas. No existe evidencia de que el tratamiento con estatinas se asocie a daño hepático permanente, a diferencia del riesgo aumentado probado de alteraciones en la glucemia basal y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, suponiendo un riesgo absoluto en torno al 0,2% en relación con la dosis de fármaco utilizado (72).

#### B) Inhibidores de la absorción de colesterol

Ezetimibe es el primer fármaco hipolipemiante que inhibe la absorción intestinal del colesterol biliar o el que procede de la dieta, sin efectos en la absorción de los nutrientes solubles en grasa. Al inhibir la absorción del colesterol en las vellosidades intestinales (mediante la interacción con la proteína 1 similar a Niemann-Pick C1), produce una reducción en la concentración de colesterol que llega al hígado. En respuesta al menor aporte de colesterol, el hígado reacciona aumentando la expresión de los receptores de c-LDL, lo que a su vez favorece el aclaramiento de c-LDL de la sangre.

Se sabe que el tratamiento único con ezetimibe reduce el c-LDL en un 15-22%, con variabilidad individual (73). Además, la combinación de ezetimibe y estatinas se acompaña de una reducción adicional de c-LDL del 21-27%. Por otra parte, la combinación de ezetimibe y quelantes de ácidos biliares produce una bajada de c-LDL en torno a un 10-20% y la asociación con inhibidores de la PCSK9 también aumenta el efecto hipolipemiante (74).

Los resultados del ensayo clínico IMPROVE-IT en 2015 indican que, ezetimibe puede utilizarse como tratamiento de segunda línea junto a estatinas, cuando no se al-

cance el objetivo terapéutico con la dosis máxima tolerada de estatinas, en pacientes con intolerancia a las mismas o contraindicación para su administración.

La dosis diaria recomendada son 10 mg y no se han comunicado efectos secundarios graves, siendo los más frecuentes la elevación moderada de las enzimas hepáticas y el dolor muscular.

### C) Quelantes de ácidos biliares

Los quelantes más conocidos son la colestiramina, el colestipol y el colesevelam, resinas que se unen a los ácidos biliares y no pasan a la circulación sistémica ni se alteran por las enzimas digestivas, por lo que sus efectos terapéuticos son indirectos. Al unirse a los ácidos biliares, estos fármacos impiden que los primeros pasen a la sangre y circulen por el sistema enterohepático. El hígado, al no tener bilis se ve forzado a sintetizar más ácidos biliares a partir de las reservas de colesterol. El aumento del catabolismo del colesterol conlleva un aumento de los receptores de c-LDL, que a su vez atrapan moléculas de c-LDL de la circulación y reducen su concentración plasmática. A dosis máximas, se ha observado una disminución de c-LDL entre el 18 y el 25% (75). Hoy en día, han quedado relegados y no se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la dislipemia.

### D) Inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

Desde hace varios años se dispone de una nueva clase de fármacos, los inhibidores de la PCSK9 que participan en el control de los receptores de c-LDL (76). El aumento de la concentración y función de esta proteína en plasma reduce la expresión de los receptores, favoreciendo el aumento de c-LDL plasmático. Por el contrario, la concentración y función baja de la PCSK9 se relaciona con una disminución de c-LDL.

Se han aprobado dos anticuerpos monoclonales con esta función, alirocumab y evolocumab, cuyo mecanismo de acción tiene que ver con la reducción plasmática de la PCSK9. En los ensayos clínicos, administrados como único fármaco o combinados con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, producen una reducción en torno al 60% en las cifras de c-LDL, dependiendo de la dosis empleada. El tratamiento combinado con estatinas supone una reducción de c-LDL aproximada del 46-73% y del 30% cuando se administran junto a ezetimibe (77). Estos nuevos fármacos reducen el c-LDL de forma eficaz en pacientes con un riesgo cardiovascular muy alto, incluyendo sujetos con diabetes mellitus (78). También se ha observado que reducen la concentración de TG y aumentan la de c-HDL y apolipoproteína a, con una eficacia dependiente de la dosis (79,80).

Se administran vía subcutánea a semanas alternas o una vez al mes y por este motivo no interfieren ni hay riesgo de interacción con otros fármacos administrados, siendo los efectos secundarios locales y los síntomas pseudogripales los más frecuentemente descritos (81).

#### E) Fibratos

Los fibratos son agonistas del receptor alfa activado del proliferador de peroxisoma y actúan a través de factores de transcripción regulando diferentes etapas del metabolismo lipídico y lipoproteínico. Como consecuencia de esta acción, los fibratos reducen de forma eficaz las cifras de TG pudiendo producir un descenso de hasta el 50%, en torno al 20% en la concentración de c-LDL y un aumento aproximado del 20% en las cifras de c-HDL.

En los ensayos clínicos disponibles con fibratos, la reducción del riesgo cardiovascular fue proporcional al grado de disminución del colesterol no c-HDL (38), aunque existe disparidad de resultados (82–85).

Los fibratos son bien tolerados y solo producen efectos secundarios leves como trastornos gastrointestinales y reacciones cutáneas. Los efectos adversos más conocidos son la miopatía, la elevación de las enzimas hepáticas y la colelitiasis. Como efecto de clase farmacológica, producen aumento de la creatinina y de la homocisteína sérica aunque reversible tras su retirada.

### F) Ácidos grasos n-3

Son eicosapentanoico y docosahexanoico y se usan para el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia. En dosis diaria de 2-4 gramos modifican la concentración de lípidos y lipoproteínas, sobre todo las VLDL, siendo irrelevante el efecto sobre otras lipoproteínas. Un estudio reciente (86), ha demostrado el efecto beneficioso que tiene las dosis elevadas de etileicosapentaenoico, con una disminución de la variable compuesta (muerte cardiovascular, IAM no mortal, ictus no mortal, angina inestable o revascularización coronaria), comparado con placebo.

### G) Ácido nicotínico

A nivel hepático produce una disminución de la secreción de partículas de VLDL mediante inhibición enzimática, lo que deriva en un descenso de partículas de IDL y c-LDL (87). Produce también una elevación de c-HDL y apoproteína A. Debido al aumento de la frecuencia de efectos adversos graves con niacina, actualmente ha dejado de estar disponible en Europa.

### H) Ácido Bempedoico

El ácido bempedoico es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa que reduce el c-LDL mediante la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado. Se ha in-

vestigado la eficacia y seguridad de 180 mg diarios en cuatro ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo en fase III (88-90). En dos de ellos, los pacientes estaban recibiendo tratamiento con estatinas de alta intensidad en monoterapia o en combinación con otros agentes, en el tercero estaban en tratamiento con ezetimibe y una estatina a dosis no máxima y en el último, se incluyeron sujetos que no recibían tratamiento hipolipemiante alguno. La variable principal de estudio fue la reducción porcentual media de c-LDL entre el inicio y la semana 12 en comparación con placebo. En todos ellos, el tratamiento con ácido bempedoico redujo de manera significativa el c-LDL. Además, también produjo descenso en el colesterol no HDL, la apoproteína B y el colesterol total. Todavía no se disponen de datos sobre el efecto que podría tener sobre la morbimortalidad cardiovascular. Actualmente se encuentra pendiente de comercialización en monoterapia y en combinación con 10 mg de ezetimibe.

#### I) Inclisirán

Inclisirán es un pequeño ARN interferente bicatenario sintetizado químicamente, que reduce la síntesis hepática de la PCSK9. Esto hace que se incremente el reciclado y expresión del receptor de c-LDL en la superficie celular de los hepatocitos, lo que produce una reducción en las cifras de c-LDL. Es el primer fármaco de su clase para el tratamiento de la hipercolesterolemia y se ha estudiado su eficacia y seguridad en varios ensayos clínicos (91). Inclisirán 284 mg vía subcutánea los días 1, 90 y posteriormente cada 6 meses, redujo las cifras de c-LDL hasta un 52% a los 510 días, con un perfil de seguridad similar a placebo. Tampoco se ha determinado el efecto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Está autorizado para su uso en Europa desde diciembre de 2020.

#### J) Lomitapida

La lomitapida es un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia, cuya función es transferir TG y fosfolípidos a la apoproteína B para la formación de VLDL, lo que bloquea la síntesis de VLDL hepática y de quilomicrones en el intestino. Diseñada para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, administrada junto a estatinas redujo un 50% el c-LDL a las 26 semanas y un 44% a las 56 semanas (92).

#### K) Mipomersen

El mipomersen es un oligonucleótido no codificante contra el ARN mensajero de la apoproteína B-100 que previene la traducción hepática de la misma, reduciendo la formación de lípidos y lipoproteínas aterogénicas, incluidas la LDL y la lipoproteína a (93). Está indicado como tratamiento coadyuvante en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Aprobado por la Agencia Europea del Medicamento.

#### L) Inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol

Se trata del tratamiento más eficaz para elevar las cifras de c-HDL, pudiendo producir un aumento del 100% dependiendo de la dosis empleada. Se han desarrollado tres: torcetrapib, dalcetrapib y anacetrapib, habiéndose retirado el primero por exceso de mortalidad en un estudio (94). No se ha presentado ninguno para su aprobación.

### **1.5.3. Estrategias para el control lipídico en prevención secundaria**

Los sujetos que han presentando un SCA tienen un riesgo más alto de sufrir otros eventos cardiovasculares. Por ello, el control del perfil lipídico debe formar parte de una estrategia integral que incluya modificaciones en el estilo de vida, control de los factores de riesgo y uso de fármacos cardioprotectores.

En algunas ocasiones se consigue alcanzar el objetivo c-LDL con un tratamiento único, aunque sigue habiendo un porcentaje no despreciable de pacientes con un riesgo persistentemente elevado y cifras muy altas de c-LDL que necesitan tratamientos adicionales.

La ESC/EAS en la última guía para el manejo de la dislipemia en 2019, propone que los pacientes que han presentado un SCA y no consiguen niveles objetivo de c-LDL (<55 mg/dl), a pesar de recibir tratamiento con estatinas en monoterapia a la dosis máxima tolerada, combinarlas con ezetimibe y si, el control continúa sin alcanzarse, se añada un inhibidor de la PCSK9, pudiéndose incluir este último al tratamiento con estatinas (58,95). Así mismo; el ejercicio físico, la dieta y el control del peso, se deben recomendar a todos los pacientes.

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda prescribir un régimen intensivo de estatinas hasta alcanzar la dosis máxima tolerada para lograr el objetivo de cada nivel de riesgo <sup>32,34,38</sup>	I	A
Si no se alcanza el objetivo <sup>c</sup> con la dosis máxima tolerada, se recomienda la combinación de estatina con ezetimiba <sup>33</sup>	I	B
En prevención primaria de pacientes con riesgo muy alto que no tienen HF, se puede considerar añadir un inhibidor de la PCSK9 cuando no se alcanza el objetivo de cLDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba	IIb	C
En prevención secundaria, se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9 para pacientes con riesgo muy alto cuando no se alcanza el objetivo de cLDL <sup>c</sup> con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba <sup>119,120</sup>	I	A
Para pacientes con HF y riesgo muy alto (es decir, con ECVAS u otro factor de riesgo mayor) que no alcanzan el objetivo de cLDL <sup>c</sup> con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba, se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9	I	C
En caso de intolerancia a las estatinas, se debe considerar la ezetimiba <sup>197,265,353</sup>	IIa	C
En caso de intolerancia a las estatinas, se puede considerar añadir un inhibidor de la PCSK9 a la ezetimiba <sup>197,265,353</sup>	IIb	C
Si no se alcanza el objetivo <sup>c</sup> , se puede considerar la combinación de estatina con un quelante de ácidos biliares	IIb	C

©ESC 2019

Figura 5. Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia. Tomado de la Guía ESC/EAS de 2019 sobre el manejo de la dislipemia (27).

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar; PCSK9: proteína convertasa subtilisina/kesina 9. a: clase de recomendación. b: nivel de evidencia.

Los niveles de c-LDL tienden a disminuir durante los primeros días tras el SCA, por lo que debe extraerse un perfil lipídico lo antes posible tras el ingreso. El tratamiento hipolipemiente debe iniciarse precozmente para mejorar la adherencia del paciente después del alta. La potencia de las estatinas debe aumentarse en enfermos que ya recibían dosis bajas o moderadas al ingreso, excepto cuando exista intolerancia al tratamiento a dosis elevadas o afecte a la seguridad del paciente. El c-LDL debe reevaluarse a las 4-6 semanas después del SCA para valorar la consecución de objetivos terapéuticos, evaluar la seguridad del tratamiento y considerar el ajuste o adicción de otros tratamientos (27).

## **1.6. Evidencia disponible sobre el grado de control lipídico en pacientes con enfermedad coronaria y factores asociados a la consecución de niveles objetivo de c-LDL**

A pesar de la evidencia científica disponible sobre el beneficio clínico que supone reducir el c-LDL en pacientes que han presentado un SCA (96), el grado de consecución de objetivos en estos pacientes sigue siendo subóptimo (97).

En primer lugar, los resultados arrojados por los estudios EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention Reduce Events) reflejan que la prevención de las ECV en la práctica clínica sigue siendo insuficiente. Son estudios transversales y multicéntricos realizados durante más de 25 años en diferentes áreas geográficas y hospitales europeos, seleccionando a pacientes tras al menos 6 meses del evento isquémico. La primera encuesta fue publicada en el año 1995 y la quinta y última en 2019. EUROASPIRE I se llevó a cabo entre 1995-1996, tras la publicación el año previo de las primeras recomendaciones conjuntas de las Sociedades Europeas (European Society of Cardiology, European Society of Hypertension y European Atherosclerosis Society) (98). Los resultados pusieron de manifiesto que las modificaciones en el estilo de vida, factores de riesgo y tratamiento de estos pacientes es deficiente. Tras las segundas recomendaciones publicadas por las Sociedades Europeas en 1998

(99), un año más tarde se publica EUROASPIRE II (100,101). Los datos obtenidos fueron similares, puesto que revelaron una tendencia negativa en el control de la presión arterial y la mayoría de pacientes incluidos, tampoco alcanzó los objetivos de colesterol total. En 2006-2007 se llevó a cabo la III encuesta EUROASPIRE en 22 países europeos (102,103), entrevistándose a 8.966 pacientes, de los cuales el 25% fueron mujeres, con resultados semejantes. Se observó una vez más, la alta prevalencia de colesterol total y c-LDL, que supuso el 51% y 54% respectivamente, consiguiendo el objetivo de c-LDL para ese momento algo más de la mitad de los enfermos (55%). Posteriormente, se han publicado los datos de EUROASPIRE IV en el año 2015 (104) y EUROASPIRE V (105) en 2019, con resultados algo mejores, pero insuficientes para la magnitud del problema.

En este sentido, uno de los últimos trabajos publicados en 2020, es el estudio Da Vinci (106), que analiza la implementación de las guías europeas de 2016 en la práctica clínica diaria y además, mediante un análisis posterior, revisa la aplicación de las guías de 2019. Se ha realizado en 5.888 pacientes adultos de 18 países europeos en tratamiento hipolipemiente, tanto en prevención primaria como secundaria. Da Vinci pone de manifiesto que en Europa sólo el 54% y 33% de los pacientes alcanzaron objetivos de c-LDL en función del riesgo, según las guías de la ESC/EAS de 2016 y 2019 respectivamente. En cuanto al tratamiento hipolipemiente, la monoterapia con estatinas de intensidad moderada sigue siendo predominante (52%), seguido de la terapia de alta intensidad (28%), con un uso residual de tratamientos combinados con ezetimibe (9%) y/o inhibidores de la PCSK9 (<1%). En los pacientes con ECV establecidas, el uso de estatinas de alta intensidad fue del 38%, de los cuales el 45% presentó cifras de c-LDL <70 mg/dl y el 22% <55 mg/dl. Mientras, el 54% de los que recibieron una combinación de estatinas y ezetimibe alcanzó un valor de c-LDL <70 mg/dl y el 21% c-LDL <55 mg/dl. Finalmente, a pesar de que los pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de la PCSK9 fueron pocos, el grado de consecución de objetivos fue superior, suponiendo el 67% para cifras de c-LDL <70 mg/dl y el 58% para c-LDL <55 mg/dl.

Otros trabajos que han puesto de manifiesto el control insuficiente del c-LDL tras un SCA son por ejemplo, el estudio L-TAP (107), realizado en Estados Unidos entre los años 1996 y 1997. Se incluyeron 4.888 pacientes y se observó que la consecución de objetivos de c-LDL para ese momento ( $<100$  mg/dl), sólo se consiguió en el 18% de los enfermos. Diez años más tarde, una encuesta multinacional (108) realizada en nueve países englobando España, incluyó a 9.955 participantes (46% mujeres) y mostró mejores resultados, aunque únicamente el 30% alcanzó el objetivo de c-LDL  $<70$  mg/dl y un tercio no consiguió cifras de c-LDL  $<100$  mg/dl. En el mismo sentido, el registro italiano BLITZ-4 (109) publicado en 2012 con 11.706 sujetos tras 6 meses del evento coronario, reveló que sólo el 24% de los pacientes tenía un c-LDL  $<100$  mg/dl. Otros estudios como EURIKA (110) y REALITY (111) han mostrado datos similares. Realizados en 12 y 10 países europeos respectivamente incluyendo España, también evidenciaron un mal control de c-LDL en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Los registros hospitalarios son herramientas útiles para conocer la prevalencia de dislipemia, valores de c-LDL y en algunos casos, según los datos recogidos saber el grado de prescripción de tratamientos hipolipemiantes al alta. Los registros internacionales CRUSADE (112) y CANRACE (113), son dos ejemplos de ello. El primero realizado en Estados Unidos en el año 2003-2004 recogió a 41.494 pacientes con SCASEST (IAM-SEST y angina inestable), de los cuales el 47% tenía antecedentes de dislipemia, el 46% presentaba cifras de c-LDL  $<100$  mg/dl y el 78% recibía tratamiento con estatinas al alta. El segundo es un registro canadiense llevado a cabo en 2008 en 13.947 pacientes con SCA. Se objetivó que el 78% presentaba cifras de c-LDL  $<100$  mg/dl y al 87% se le prescribían estatinas al alta. Respecto a estudios nacionales, disponemos de los resultados de los registros PRIAMHO II (114), DESCARTES (115), MASCARA (116) y TABARCA (117) entre otros. El estudio PRIAMHO II se realizó en 6.221 pacientes con SCA en el año 2000 y demostró que, el 49% tenía antecedentes de dislipemia y el 45% recibía estatinas al alta. El estudio DESCARTES realizado también en nuestro país

dos años más tarde, incluyó a 2.017 pacientes con SCASEST. De ellos, el 53% tenía antecedentes de dislipemia y una proporción ligeramente inferior (52%) recibía tratamiento hipolipemiante con estatinas. Posteriormente, se publicó el registro MASCARA, que representa una continuación de los registros previos PRIAMHO II y DESCARTES, pero englobando la totalidad de SCA. En él, se incluyeron 7.251 sujetos, de los cuales alrededor del 50% tenía antecedentes de dislipemia. El grado de prescripción de estatinas al alta hospitalaria fue del 69%. Finalmente, el registro TABARCA publicado en el año 2009, incluyó a 715 pacientes con SCA. El objetivo principal fue analizar el grado de abstinencia al tabaco y actitud por parte de los médicos. Los resultados fueron que el 58% de los pacientes tenía antecedentes de dislipemia con valores medios de c-LDL de  $108 \pm 39$  mg/dl. Al alta recibieron estatinas una proporción más elevada de pacientes (86%).

Otro trabajo con el objetivo específico de evaluar las alteraciones en el perfil lipídico fue el estudio DYSIS-España publicado en 2011, con un total de 22.063 pacientes incluidos. España recogió 3.710 pacientes tratados con estatinas al menos durante 3 meses, en prevención primaria o secundaria, de los cuales se obtuvo un perfil lipídico completo en 3.225. De ellos, el 79% presentaba cifras alteradas de alguno de los tres parámetros principales: c-LDL, c-HDL y/o TG. Las cifras de c-LDL no se encontraban en rango en el 61% (118) de los sujetos. El estudio ENRICA (119) cuyo objetivo fue conocer la prevalencia y manejo de la hipercolesterolemia, se realizó en nuestro país con 11.554 pacientes incluidos entre 2008 y 2010 mostrando que, sólo el 44% de los sujetos con enfermedad coronaria, cifras de c-LDL elevadas y tratamiento farmacológico, tenía niveles de c-LDL  $<100$  mg/dl y únicamente el 5% presentaba c-LDL  $<70$  mg/dl. Finalmente, el estudio CODIMET (120) cuyos datos se recogieron durante el año 2006, incluyó a 6.988 pacientes (37% mujeres) con antecedentes de cardiopatía isquémica o diabetes. El 57% y el 86% tenía cifras de c-LDL  $>100$  mg/dl y  $>70$  mg/dl respectivamente.

Respecto a los estudios nacionales que analizan los factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL tras un SCA, hemos encontrados que son insuficientes los trabajos en los que de forma específica se analizan los predictores relacionados con el buen control. El estudio REPAR (121), publicado en 2016, con 1.103 pacientes incluidos con enfermedad coronaria estable, relacionó que la presencia de diabetes mellitus, haberse sometido a revascularización coronaria, la presión arterial bien controlada, una frecuencia cardíaca más baja, el consumo de pan integral y frutas, ser dislipémico un corto periodo de tiempo y el tratamiento con estatinas de alta intensidad se asociaba a cifras de c-LDL objetivo en ese momento ( $<70$  mg/dl). Por el contrario el tabaquismo activo, la historia familiar de dislipemia y la coexistencia de otros factores como la presencia de arteriopatía carotídea eran condiciones que se relacionaban con un mal control. Otro estudio (122), publicado en 2020 sobre las tendencias individuales en el control de c-LDL en pacientes con un IAM previo, con inclusión de 650 pacientes que habían tenido un evento coronario al menos 5 años antes de 2018, analizó también los predictores para la consecución de objetivos. En este caso, la diabetes y ser varón se asociaron de forma independiente con un resultado óptimo.

Por tanto, se necesitan más trabajos cuyos objetivos específicos sean el análisis de las variables asociadas a un adecuado control de c-LDL tras un SCA, que nos ayuden a diferenciar que perfiles de pacientes van a controlarse mejor y cuales se beneficiarían de una estrategia terapéutica más intensiva de forma precoz.

---

## **2. JUSTIFICACIÓN**

---



Es conocida la importancia de la dislipemia en la fisiopatología del SCA, siendo las alteraciones en su metabolismo uno de los principales determinantes de riesgo en estos pacientes. Además, la mayoría de estudios de intervención han relacionado el descenso en las cifras de c-LDL con una disminución de nuevos eventos y de la mortalidad en sujetos de muy alto riesgo cardiovascular. Recientemente, se ha observado que no existe una cifra de c-LDL por debajo de la cual disminuya el beneficio o aparezcan efectos secundarios. Por ello, las últimas Guías de Práctica Clínica sobre el manejo de la dislipemia, ha establecido un objetivo de control de c-LDL más estricto, reduciendo el punto de corte de c-LDL <70 mg/dl recomendado en las guías de 2011 y 2016 a un objetivo de c-LDL <55 mg/dl en el año 2019.

Por otra parte, a pesar de que las principales sociedades científicas recomiendan el uso de tratamientos hipolipemiantes (estatinas de alta intensidad, ezetimibe e inhibidores de la PCSK9), en pacientes que han presentado un SCA, el porcentaje de uso de estos agentes y el grado de consecución de objetivos lipídicos tras el alta hospitalaria sigue siendo subóptimo. En este sentido, de cara a mejorar nuestra práctica clínica, es muy recomendable llevar a cabo registros locales que permitan analizar la situación en nuestro entorno e identificar factores susceptibles de progreso.

Así pues, con la presente tesis pretendemos conocer la evolución en las prescripciones de hipolipemiantes y el grado de control de c-LDL en pacientes con SCA dados de alta entre enero de 2011 y marzo de 2020 y de esta forma, someter a evaluación nuestra práctica clínica e implementar ciclos de mejora en caso de que sea necesario.



---

## **3. HIPÓTESIS**

---



### **3.1. Hipótesis principal**

El uso de tratamientos hipolipemiantes de alta intensidad tras la hospitalización por un SCA y el porcentaje de consecución de objetivos de c-LDL a lo largo del seguimiento ha aumentado en los últimos años, pero continúa siendo subóptimo.

### **3.2. Hipótesis secundaria**

Los factores clínicos, analíticos y/o terapéuticos asociados al uso de tratamientos hipolipemiantes de alta intensidad o al grado de control de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA apenas han variado en los últimos años.

Los niveles de c-LDL extraídos durante el ingreso hospitalario (LDLIH) tras un SCA son una herramienta útil para predecir el grado de control de objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento.



---

## **4. OBJETIVOS**

---



#### **4.1. Objetivo principal**

– Describir la evolución temporal de uso de tratamientos hipolipemiantes al alta hospitalaria y el grado de control de c-LDL a lo largo del seguimiento en pacientes que han presentado un SCA.

#### **4.2. Objetivos secundarios**

– Describir la evolución y comparar los factores clínicos, analíticos y/o terapéuticos asociados al uso de tratamientos hipolipemiantes de alta intensidad y al grado de control de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA.

– Estudiar el valor predictivo de la determinación de LDLIH para predecir el control lipídico durante el primer año del alta hospitalaria tras un SCA.



---

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## 5.1. Ámbito del estudio

El Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca fue inaugurado en el año 1975 y se encuentra ubicado en la pedanía de El Palmar, a unos 10 km de la ciudad de Murcia. Cuenta con 910 camas hospitalarias, prestando servicio a la zona oeste de Murcia y a los municipios colindantes. Con una población asignada de aproximadamente 550.000 habitantes pertenecientes a los municipios de Alcantarilla, Sangonera la Verde, Sangonera la Seca, Alhama de Murcia, Mula, La Alberca, Algezares, Murcia-Barrio del Carmen, Espinardo, Nonduermas, Murcia-San Andrés, La Ñora y El Palmar (Figura 6). Presta cobertura de asistencia especializada a la población adscrita a su área y es referencia regional para las especialidades de: cirugía cardiovascular y torácica, cirugía cardíaca infantil, cirugía maxilofacial, cirugía plástica y quemados, neurocirugía, coordinación y actividad de trasplantes y cirugía y pediatría neonatológica.

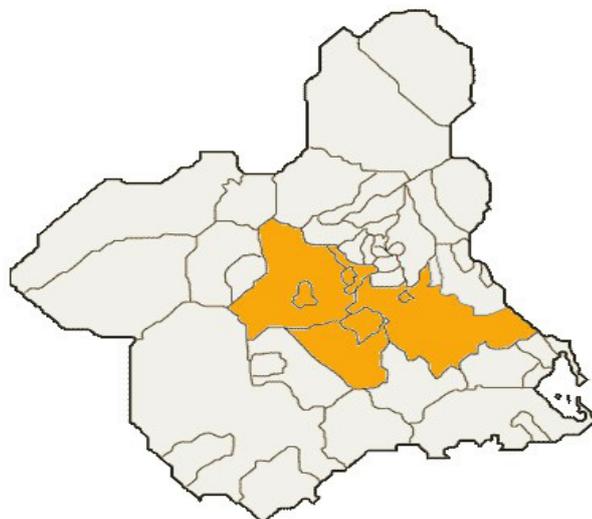


Figura 6. Área de referencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

## 5.2. Diseño del estudio

Se realizó un diseño de cohorte retrospectiva basado en un registro de pacientes dados de alta del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca con diagnóstico

definitivo de SCA entre el 1 de enero de 2011 al 31 de marzo de 2020. Durante el ingreso hospitalario se recogieron las características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y el tratamiento al alta. Después del alta hospitalaria, se recogieron las determinaciones de colesterol total, TG y c-HDL realizadas a lo largo de 5 años de seguimiento, con el objetivo de calcular de forma indirecta el c-LDL y evaluar el grado de consecución de objetivos a lo largo de los años. Para definir la adecuación del control de c-LDL, se emplearon los puntos de corte de las Guías de Práctica Clínica (<70 mg/dl y <55 mg/dl) de la ESC/EAS vigentes durante el periodo de estudio.

En la presente tesis realizamos: a) una descripción de la evolución en el tratamiento hipolipemiente al alta tras un SCA a lo largo de una década y del grado de consecución de objetivos c-LDL a corto, medio y largo plazo, b) evaluamos los determinantes de uso de hipolipemiantes de alta intensidad y de la consecución de dichos objetivos comparando dos periodos temporales (años 2011-2015 frente a 2016-2020); y por último c) analizamos el valor de los niveles de LDLIH para predecir el grado control lipídico en el primer año de seguimiento.

### **5.3. Justificación del diseño**

La principal ventaja de los estudios retrospectivos reside en que son fuentes de datos simples, rápidas y económicas. Además, si los registros son exhaustivos, no habrá pérdidas significativas de información. Suelen ser estudios laboriosos aunque sencillos de seguir y describen variables, su distribución y en ocasiones, su posible asociación. Al mismo tiempo, los estudios observacionales describen «lo que ocurre» y permiten responder a un importante número de preguntas dirigidas a conocer la prevalencia e incidencia de los eventos, los factores de riesgo, las medidas preventivas y terapéuticas, la evolución y pronóstico. Por ello, consideramos adecuado el diseño de este estudio para dar respuesta a las hipótesis previamente mencionadas.

## **5.4. Población de estudio**

### **5.4.1. Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico definitivo de SCA dados de alta del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y pertenecientes al área I de Salud de la Región de Murcia entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de marzo de 2020. El diagnóstico de SCA se realizó en base a los criterios establecidos por las Guías de Práctica Clínica vigentes durante el periodo de reclutamiento (20,21,123,124).

Para poder evaluar las tendencias de uso de fármacos al alta y del control lipídico, los pacientes fueron incluidos de forma repetida en caso de que tuvieran reingresos en años distintos.

### **5.4.2. Criterios de exclusión**

Para la descripción de los tratamientos al alta, se excluyeron los pacientes en los que no se conocía el tratamiento al alta ( $n = 3$ ).

Para el análisis del grado de consecución de objetivos c-LDL, se excluyeron los pacientes en los que no se conocía el tratamiento hipolipemiante el alta ( $n = 3$ ), los sujetos fallecidos y aquellos sin determinaciones de c-LDL en el seguimiento, bien porque no se dispusiera de valores de colesterol total, TG y/o c-HDL o porque no se pudiera realizar el cálculo de forma adecuada ( $TG >400$  mg/dl) (a 1 mes,  $n = 46$ ; a 6 meses,  $n = 144$ ; a 12 meses,  $n = 215$ ; a 36 meses,  $n = 309$ ; a 60 meses,  $n = 489$ ). Para el análisis del grado de control de c-LDL después de 2019, se excluyeron los pacientes cuyo seguimiento fue inferior a 12 meses ( $n = 85$ ), para el análisis posterior a 2017, se descartaron aquellos cuyo seguimiento fue menor a 36 meses ( $n = 717$ ) y finalmente, para el estudio del grado de consecución de objetivos después de 2015, se excluyeron los sujetos con un seguimiento inferior a 60 meses ( $n = 1.270$ ).

Para la evaluación de la capacidad predictiva de los niveles de LDLIH, se excluyeron los pacientes sin niveles disponibles de c-LDL durante el ingreso, por ausencia de determinación (n = 319), porque no se pudiera realizar el cálculo de c-LDL (TG >400 mg/dl) (n = 13), por pérdida del seguimiento durante el primer año de seguimiento (n = 6); por muerte antes del primer mes de seguimiento (n = 25) o por ausencia de extracción de c-LDL (n = 337) durante el primer año de seguimiento. Además, se excluyeron los pacientes incluidos durante el año 2020 dado que el seguimiento fue inferior a 1 año (n = 85).

## **5.5. Marco muestral, tipo de muestreo y tamaño muestral**

El marco muestral, entendido como el “listado” que comprende a las unidades de muestreo se obtuvo mediante el empleo de la base de datos de SCA disponible en nuestro grupo de trabajo.

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de registro. Debido a que se recogieron todos los sujetos posibles durante el periodo de inclusión establecido, no se calculó el tamaño muestral a través de métodos estadísticos.

## **5.6. Procedimiento y técnica recogida de datos**

De cada uno de los pacientes ingresados con SCA, se recogieron los antecedentes personales mediante la revisión de su historia clínica previa informatizada (Programa Selene® de atención hospitalaria del Servicio Murciano de Salud) y revisión de su historia clínica antigua no registrada (tomo/os de historia en papel), sistema de procesado y lectura de ecocardiogramas Xcelera® y la base de datos de Cardiología intervencionista Medivector® del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. La recogida de

datos clínicos fue realizada por personal médico perteneciente al grupo de trabajo específico, entrenado para esta labor. Los datos de laboratorio se recogieron de manera automatizada a través de la consulta a la base de datos Modulab del Servicio Murciano de Salud.

Durante la hospitalización, los datos demográficos, clínicos, la información sobre tratamientos, electrocardiograma, ecocardiograma y coronariografía fueron recogidos con detalle. Las decisiones clínicas en cuanto a exploraciones complementarias y tratamientos pautados durante el periodo de estudio, las determinó el médico cardiólogo responsable del paciente en base a criterios de práctica clínica habitual.

El cálculo de c-LDL se llevó a cabo de forma indirecta mediante el empleo de la fórmula de Friedewald es decir; el c-LDL obtenido fue igual al colesterol total menos la suma del c-HDL y los TG dividido entre cinco. La técnica para la determinación cuantitativa del colesterol total, TG y c-HDL en suero humano se lleva a cabo en los sistemas Roche/Hitachi, en el módulo C702 de los modulares COBAS 8000 de la casa comercial Roche Diagnostics. La concentración de todos ellos se realiza mediante técnicas enzimáticas calorimétricas y el valor se mide en mg/dl, siendo el coeficiente de variación del 2,5% para el colesterol total y TG y del 5% para el c-HDL (datos proporcionados por el fabricante).

En caso de existir varias determinaciones de c-LDL durante el ingreso, se recogió la más cercana a la fecha en la que había tenido lugar el SCA. Por otro lado, en caso de que los niveles de c-LDL no estuvieran disponibles durante el ingreso, se recogieron como basales las determinaciones realizadas hasta 3 meses antes del evento índice. Para definir la consecución de objetivos en el seguimiento, se evaluaron los niveles de c-LDL en 5 tiempos diferentes tras el alta hospitalaria: 30 días (un mes), 180 días (6 meses), 360 días (12 meses), 1.080 días (36 meses) y 1.800 días (60 meses). Para cada uno de estos periodos, se utilizó la determinación más cercana al valor central en un intervalo

de tiempo preestablecido ( $30 \pm 15$  días;  $180 \pm 30$  días;  $360 \pm 90$  días;  $1.080 \pm 90$  días; y  $1.800 \pm 90$  días). Dicha determinación debía incluir el valor de colesterol total, TG y c-HDL. En caso de no disponer del valor de c-HDL, podía sustituirse por la determinación previa más próxima realizada en los 12 meses, dada su escasa variabilidad (125,126). Para evaluar la capacidad predictiva del LDLIH, se recogió la primera determinación de c-LDL realizada durante el primer año de seguimiento. Es importante destacar, que los médicos responsables del manejo de los pacientes no fueron ciegos para los niveles de c-LDL en ningún momento.

## **5.7. Aspectos éticos y legales**

El estudio cumplió los requisitos de la Declaración de Helsinki, sin interferir ni modificar los cuidados clínicos de cada uno de los pacientes, según criterios del médico responsable en cada caso. Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, la participación en el mismo no implicó riesgo alguno para los pacientes ni para los profesionales. No obstante, los datos aportados por el estudio podrían ayudar a un mejor conocimiento de los pacientes con SCA.

Respecto a la confidencialidad de los datos, se realizó una exportación de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el software estadístico. Todos los pacientes reclutados fueron identificables a lo largo del estudio, aunque en la base de datos informatizada su información figuraba disociada y las claves para la identificación permanecieron debidamente custodiadas por la investigadora principal del estudio. La investigadora mantuvo una lista personal de los números y nombres de los pacientes, que permitía una identificación y comprobación posterior de los registros, si hubiera sido necesario.

La investigadora principal garantiza que la información referente a la condición médica y la identidad de los pacientes fue confidencial a todos los efectos y nunca fue

desvelada ni divulgada. La obtención, archivo y uso de la información personal de los pacientes se hizo de acuerdo con la legislación vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

El protocolo de estudio fue evaluado por el comité ético del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que emitió un dictamen favorable (Anexo 1).

## 5.8. Variables del estudio

### 5.8.1. Variables dependientes o de resultado

- **Tratamiento hipolipemiente al alta:**

Para la descripción del tratamiento hipolipemiente empleado al alta hospitalaria a lo largo de los años, se recogió el tipo y la dosis de estatina prescrita, así como el uso de otros agentes hipolipemiantes como ezetimibe e inhibidores de la PCSK9.

Se definió como tratamiento con estatinas de alta intensidad el uso de atorvastatina 40 u 80 mg y rosuvastatina 20 mg o 40 mg.

- **Consecución de objetivos de c-LDL:**

Los objetivos de c-LDL se definieron en base a las Guías de Práctica Clínica vigentes durante el periodo de estudio (<70 mg/dl en las guías de la ESC/EAS de 2011 (61) y 2016 (62) ; y <55 mg/dl en la guía de la ESC/EAS del año 2019 (27)).

### 5.8.2. Variables administrativas

- **Fecha de ingreso hospitalario:** variable tipo fecha (DD-MM-AA). Se considerará la fecha de inclusión en el registro.

- **Fecha de alta hospitalaria:** variable tipo fecha (DD-MM-AA). Se considerará la fecha de alta del ingreso considerado como índice.

### 5.8.3. Variables clínicas

#### Datos demográficos

- **Fecha de nacimiento:** variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Edad:** variable cuantitativa discreta expresada en años.
- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino).

#### Factores de riesgo cardiovascular

Se consideró el antecedente de estas patologías en cualquiera de sus presentaciones, recogidas en la anamnesis actual o en la historia clínica previa del paciente.

- **Diabetes mellitus:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Definida como glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl o tratamiento previo con antidiabéticos orales o insulina. No se distinguió entre diabetes tipo 1, 2 u otras.
- **Dislipemia:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como hallazgo de un colesterol total elevado  $\geq 200$  mg/dl, c-HDL bajo  $\leq 40$  mg/dl, c-LDL elevado  $\geq 160$  mg/dl o TG elevados  $\geq 150$  mg/dl, estar bajo tratamiento hipolipemiente o antecedente de dislipemia.
- **Hipertensión arterial:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Definida como una tensión arterial sistólica  $> 140$  mmHg o una tensión arterial diastólica  $> 90$  mmHg en al menos dos ocasiones, recibir tratamiento antihipertensivo previo o antecedente de hipertensión arterial.

- **Tabaquismo activo:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Definido como consumo actual de tabaco, en cualquiera de sus formas de consumo.

#### Comorbilidades

- **Cardiopatía isquémica:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Definida como diagnóstico previo de IAM, angina de pecho, intervencionismo coronario o cirugía de revascularización coronaria.
- **Insuficiencia cardíaca:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Definida como antecedente de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca asociados a función sistólica del ventrículo izquierdo deprimida o evidencia de disfunción diastólica, elevación de presiones de llenado o ingreso previo por este motivo.
- **Ictus y/o accidente isquémico transitorio:** variable cuantitativa dicotómica (Sí/No). Definida como antecedente de déficit neurológico focal de inicio brusco debido a isquemia cerebral (ictus isquémico), que haya sido confirmado mediante la realización de una tomografía computarizada cerebral y valoración por un Neurólogo, con una duración superior a 24 horas. Si la duración es inferior a 24 horas, sin evidencia de isquemia en el examen radiológico, se denomina accidente isquémico transitorio (127).
- **Antecedentes de neoplasia maligna:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se incluyeron las neoplasias malignas activas.

#### Exploración física

- **Índice de masa corporal:** variable cuantitativa continua expresada en kilogramos/metro<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>).

#### 5.8.4. Variables relacionadas con las exploraciones complementarias

##### Determinaciones analíticas

- **Tasa de filtrado glomerular:** variable cuantitativa continua. Expresada en ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y calculada mediante la ecuación del estudio CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (128,129).
- **Colesterol total basal:** variable cuantitativa continua. Valor de la primera determinación durante el ingreso hospitalario o en caso de no haberse realizado, el valor de la determinación más próxima en los 3 meses previos al ingreso índice.
- **TG basales:** variable cuantitativa continua. Valor de la primera determinación durante el ingreso hospitalario o, en caso de no haberse realizado, el valor de la determinación más próxima en los 3 meses previos al ingreso.
- **c-HDL basal:** variable cuantitativa continua. Valor de la primera determinación durante el ingreso hospitalario o, en caso de no haberse realizado, el valor de la determinación más próxima hasta 12 meses previos del evento isquémico.
- **c-LDL basal:** variable cuantitativa continua. Calculada en base a la fórmula de Friedewald con los valores basales de colesterol total, TG y c-HDL (c-LDL (mg/dl) = colesterol total - c-HDL - (TG / 5)).

#### 5.8.5. Variables terapéuticas

##### Tratamiento farmacológico al alta

- **Estatinas:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se diferenció el tipo y dosis diaria entre estatinas de alta intensidad: atorvastatina 40 mg, 80 mg y rosuvastatina 20 mg, 40 mg; estatinas de moderada intensidad: atorvastatina 10 mg,

20 mg, rosuvastatina 5 mg, 10 mg, simvastatina 20 mg, 40 mg, pravastatina 40 mg, 80 mg, lovastatina 40 mg, 80 mg, fluvastatina 80 mg y pitavastatina 1-4 mg y estatinas de baja intensidad las siguientes: simvastatina 10 mg, pravastatina 10 mg, 20 mg, lovastatina 20 mg y fluvastatina 20 mg, 40 mg.

- *Ezetimibe*: variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- *Inhibidores de la PCSK9*: variable cualitativa dicotómica (Sí/No).

## 5.9. Análisis estadístico

Los datos con distribución normal se presentaron en forma de media y desviación estándar. Las variables categóricas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables discretas se expresaron en porcentajes.

Para la comparación de variables, se emplearon diferentes pruebas estadísticas. En el caso de las variables con distribución normal: si una variable era de tipo cuantitativo y la otra categórica, para la comparación de las medias con una variable dicotómica, se utilizó la prueba estadística t de Student. En el caso de que ambas variables fueran de tipo categórico, se realizó una tabulación cruzada (tablas de contingencia), empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas rxs) o el test de Fisher (en tablas 2x2).

Para evaluar la evolución temporal del uso de hipolipemiantes al alta, el porcentaje de determinaciones de c-LDL en el seguimiento y el grado de control a lo largo de los años, se realizaron análisis de tendencias para variables categóricas.

Para el estudio de los factores predictores asociados a la prescripción de los distintos tratamientos hipolipemiantes al alta (estatinas de alta intensidad y ezetimibe), se emplearon análisis de regresión logística binaria multivariable, en los que se incluyeron aquellas variables asociadas a la variable dependiente en los análisis univariados y las

que a juicio de los investigadores fueron consideradas como importantes para el ajuste. Para ello, previo al inicio de la recogida de datos, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar las variables importantes. Finalmente, antes de la realización de los análisis de regresión se eliminaron todas las variables que podrían causar problemas de colinealidad debido a su alta correlación. Además, para evitar los efectos indeseables del sobreajuste de los modelos de regresión, se respetó en todos los casos el máximo de 1 variable por cada 10 eventos.

Para el estudio de los factores predictores de la consecución de objetivos de c-LDL en el seguimiento, se emplearon análisis de regresión logística binaria multivariable con los mismos criterios que para los tratamientos hipolipemiantes al alta. De cara a simplificar los resultados, en este análisis únicamente se utilizó la primera determinación de c-LDL realizada durante el primer año de seguimiento. De este modo, no se realizó un análisis por separado para cada una de las determinaciones de c-LDL realizadas en el seguimiento.

Para evaluar si existían diferencias temporales en los factores predictores de las variables de resultado a lo largo del periodo de estudio, se realizaron análisis de regresión múltiple separando la población incluida en dos periodos temporales: años 2011-2015 y 2016-2020.

Finalmente, para estudiar el valor predictivo de la determinación de LDLIH para predecir el control lipídico durante el primer año del alta hospitalaria, se realizaron análisis de las curvas características de operación del receptor (ROC). Se calcularon los puntos de corte con mayor índice de Youden, así como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo de diferentes puntos de corte establecidos previo al análisis (>55 mg/dl, >70mg/dl, >100 mg/dl y >130 mg/dl).

En el análisis estadístico se empleó el programa estadístico SPSS v21 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) y MedCalc (Versión 4.8.1).

---

## **6. RESULTADOS**

---



## 6.1. Población de estudio

Durante el periodo de estudio, se incluyeron un total de 2.835 pacientes consecutivos dados de alta hospitalaria tras un SCA.

Las características demográficas y clínicas de la población se detallan en la Tabla 2. La edad media fue de  $66 \pm 13$  años y un 73% ( $n = 2.070$ ) eran varones. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y tabaquismo activo) fue elevada.

**Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la población de estudio**

<b>Variables</b>	<b>Población total (n = 2.835)</b>
Edad (años)	66 ± 13
Edad (>75 años)	879 (31)
Sexo (femenino)	765 (27)
Diabetes mellitus	1.361 (48)
Hipertensión arterial	2.098 (74)
Dislipemia	2.098 (74)
Tabaquismo activo	935 (33)
Cardiopatía isquémica previa	992 (35)
Insuficiencia cardiaca	142 (5)
Ictus previo	255 (9)
Neoplasia	298 (7)
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 4,7
<i>Parámetros de laboratorio</i>	
TFGe CKD-EPI (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	76 ± 22
Colesterol total (mg/dl)	151 ± 49
Triglicéridos (mg/dl)	144 ± 79
c-LDL (mg/dl)	80 ± 43
c-HDL (mg/dl)	37 ± 21
<i>Tratamiento médico previo</i>	
Estatinas	1.446 (51)
Estatinas alta intensidad*	595 (21)
Ezetimibe	142 (5)
Inhibidores de PCSK9	1 (0)

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y como media ± desviación estándar (DE).*

*\* Estatinas incluye Atorvastatina 40 o 80 mg y Rosuvastatina 20 mg o 40 mg.*

Más de un tercio (35%, n = 992) presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica. El valor medio de colesterol total basal fue de  $151 \pm 49$  mg/dl y el de c-LDL basal de  $80 \pm 43$  mg/dl. Un 51% (n = 1.446) de los pacientes estaba bajo tratamiento con estatinas al ingreso y de éstos, un 21% (n = 595) eran estatinas de alta intensidad. Sin embargo, el uso de otros tratamientos hipolipemiantes fue escaso (ezetimibe 5% (n = 142) e inhibidores de PCSK9 0% (n = 1)).

## 6.2. Tratamiento hipolipemiante al alta hospitalaria tras un SCA

### 6.2.1. Descripción del tratamiento hipolipemiante al alta hospitalaria tras un SCA

Para el primer objetivo, se incluyeron 2.832 pacientes, descartándose 3 sujetos en los que no se conocía el tratamiento hipolipemiante al alta, tal y como se ha expuesto en el apartado correspondiente. El 97% (n = 2.741) de los pacientes recibieron tratamiento con estatinas y el 86% (n = 2.435) estatinas de alta intensidad al alta. El uso de otros agentes hipolipemiantes fue menor, de tal forma que el 6% (n = 182) de los pacientes recibieron ezetimibe y sólo el 0,1% (n = 3) inhibidores de la PCSK9 (Figura 7).

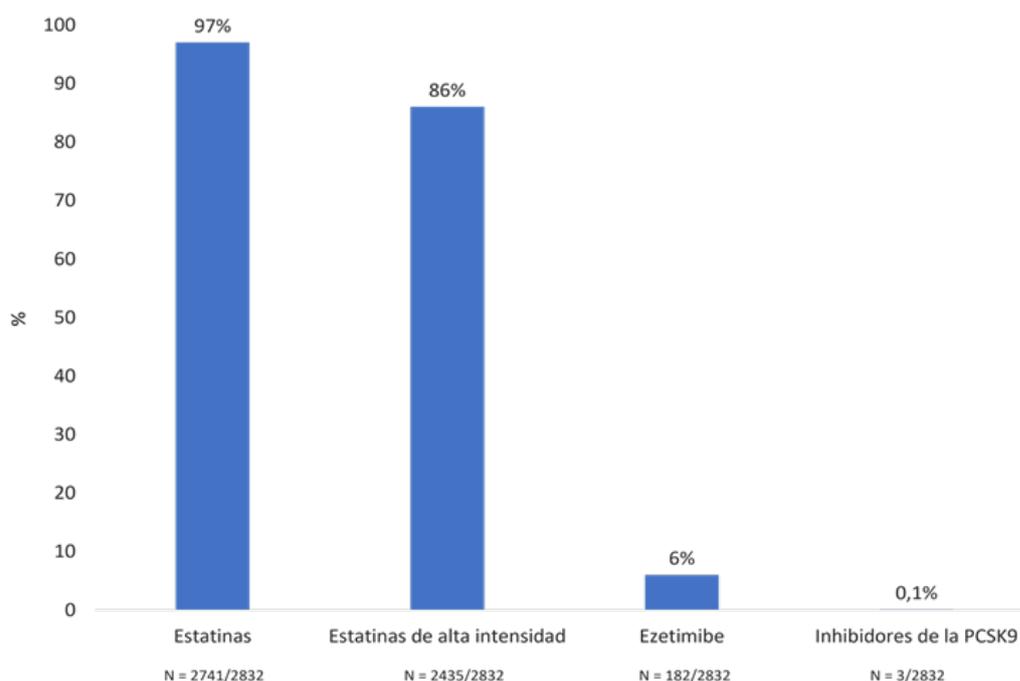
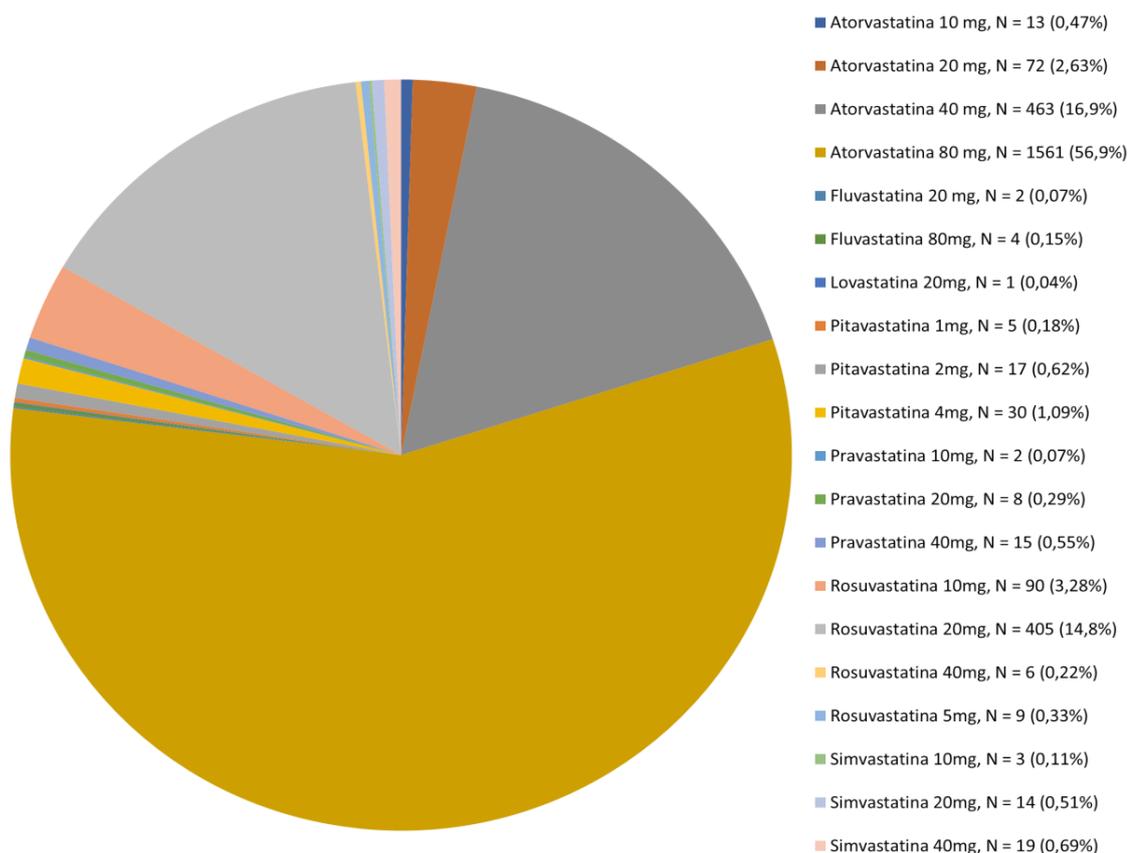


Figura 7. Porcentaje de tratamientos hipolipemiantes al alta hospitalaria tras un SCA.

La estatina más frecuentemente empleada fue atorvastatina 80 mg (57%, n = 1.561), seguido de atorvastatina 40 mg (17%, n = 463) y rosuvastatina 20 mg (15%, n = 405). La Figura 8 muestra de forma detallada los tratamientos con estatinas empleados en la población de estudio.



**Figura 8: Dosis y tipos de estatinas empleadas al alta hospitalaria tras un SCA.**

La Tabla 3 muestra las características de la población en función del tratamiento hipolipemiante al alta. Los sujetos dados de alta bajo tratamiento con estatinas de alta intensidad fueron más frecuentemente varones (74% vs 67%,  $p < 0,001$ ), de menor edad ( $67 \pm 13$  años vs  $70 \pm 14$ ,  $p < 0,001$ ), con menos comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y neoplasia maligna), cifras de c-LDL basales más elevadas ( $93 \pm 39$  mg/dl vs  $87 \pm 34$  mg/dl,

**Tabla 3. Características de la población en función del tratamiento hipolipemiante al alta**

Variables	Población total (n = 2.832)	Estatinas de alta intensidad			Ezetimibe		
		Si (n = 2.435)	No (n = 397)	P	Si (n = 182)	No (n = 2.650)	P
Edad (años)	66 ± 13	67 ± 13	70 ± 14	<0,001	64 ± 13	67 ± 13	<0,001
Edad (>75 años)	890 (31)	728 (30)	162 (41)	<0,001	40 (22)	850 (32)	0,005
Sexo (femenino)	775 (27)	644 (26)	131 (33)	0,007	32 (18)	743 (28)	0,002
Diabetes mellitus	1.366 (48)	1.156 (48)	210 (53)	0,040	106 (58)	1.260 (48)	0,005
Hipertensión arterial	2.096 (74)	1.774 (73)	322 (81)	0,001	155 (85)	1.942 (73)	<0,001
Dislipemia	2.091 (74)	1.800 (74)	291 (73)	0,794	172 (95)	1.920 (72)	<0,001
Tabaquismo activo	929 (33)	846 (35)	83 (21)	<0,001	59 (32)	869 (33)	0,920
Cardiopatía isquémica previa	982 (35)	805 (33)	177 (45)	<0,001	120 (66)	863 (33)	<0,001
Insuficiencia cardíaca	146 (5)	113 (5)	33 (8)	0,002	8 (4)	138 (5)	0,632
Ictus previo	258 (9)	226 (9)	32 (8)	0,433	26 (14)	232 (9)	0,016
Neoplasia	202 (7)	162 (7)	40 (10)	0,014	9 (5)	193 (7)	0,236
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 4,7	29 ± 4,6	29 ± 9,1	0,167	29 ± 4,4	29 ± 5,5	0,110
<i>Parámetros de laboratorio</i>							
TFGe CKD-EPI (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	76 ± 22	74 ± 23	70 ± 25	0,001	75 ± 24	74 ± 23	0,610
Colesterol total (mg/dl)	151 ± 49	163 ± 42	159 ± 42	0,071	166 ± 54	162 ± 42	0,370
Triglicéridos (mg/dl)	144 ± 79	147 ± 79	158 ± 130	0,097	188 ± 163	146 ± 80	<0,001
c-LDL (mg/dl)	80 ± 43	93 ± 39	87 ± 34	0,003	93 ± 50	93 ± 38	0,096
c-HDL (mg/dl)	37 ± 21	41 ± 15	41 ± 14	0,944	39 ± 11	41 ± 15	0,981
<i>Tratamiento médico previo</i>							
Estatinas	1.447 (51)	1.247 (51)	200 (51)	0,592	134 (74)	1.313 (50)	<0,001
<i>Estatinas alta intensidad*</i>	589 (21)	573 (24)	16 (4)	<0,001	81 (45)	508 (19)	<0,001
Ezetimibe	145 (5)	114 (5)	31 (8)	0,009	99 (54)	46 (2)	<0,001
Inhibidores de PCSK9	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,140	1 (0,5)	0 (0,0)	0,064

Datos expresados en media ± DE y número (%), TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada.

\* *Estatinas incluye Atorvastatina 40 o 80 mg y Rosuvastatina 20 mg o 40 mg.*

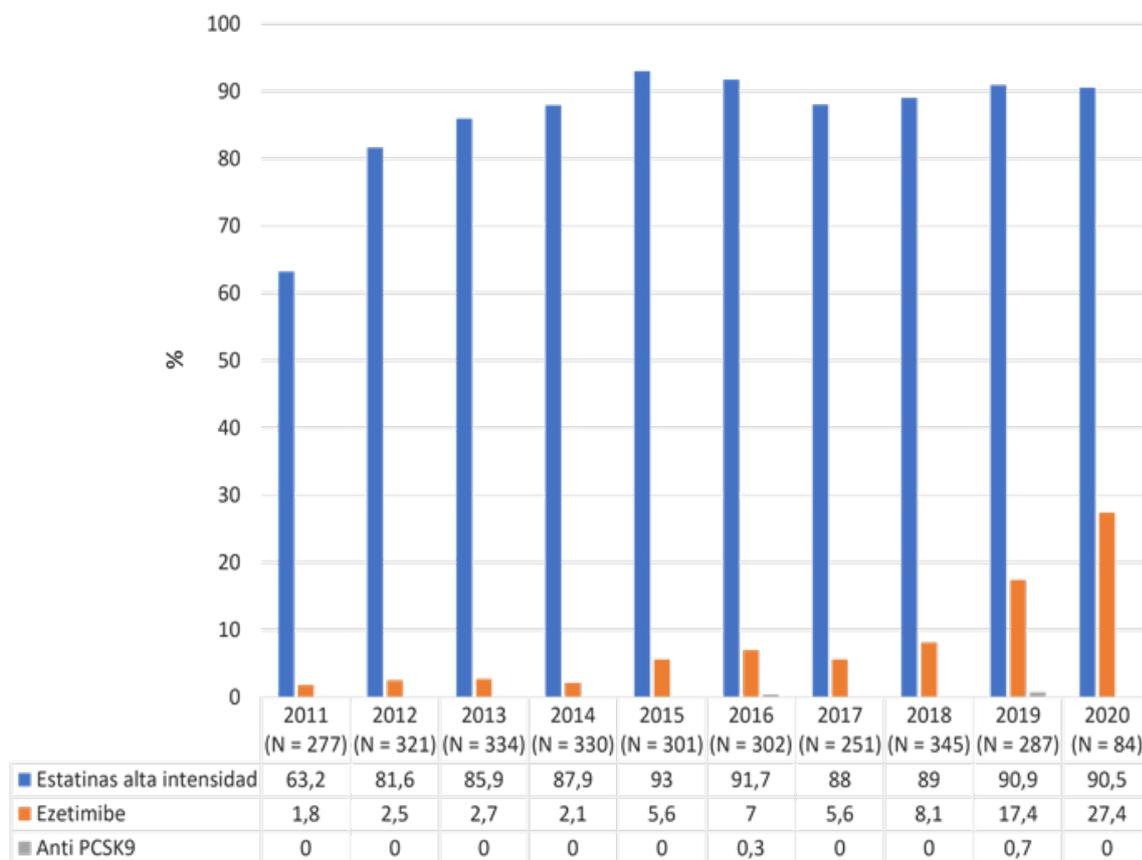
p = 0,003), mayor uso previo de estatinas de alta intensidad (24% vs 4%, p <0,001) y menor empleo de ezetimibe previo (5% vs 8%, p = 0,009).

Por otro lado, los pacientes que recibieron ezetimibe al alta, también fueron más frecuentemente varones (82% vs 68%, p = 0,002) y de menor edad (64 ± 13 años vs 67

$\pm 13$  años,  $p < 0,001$ ), pero con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia), antecedentes de cardiopatía isquémica (66% vs 33%,  $p < 0,001$ ) e ictus (14% vs 9%,  $p = 0,016$ ). En cuanto a las cifras lipídicas basales, observamos que aquellos a los que se les prescribió este agente al alta tenían niveles basales de TG más altos ( $188 \pm 163$  mg/dl vs  $146 \pm 80$  mg/dl,  $p < 0,001$ ). Además, de forma más frecuente previo al ingreso recibían tratamiento con estatinas (74% vs 50%,  $p < 0,001$ ), estatinas de alta intensidad (45% vs 19%,  $p < 0,001$ ) y ezetimibe (54% vs 2%,  $p < 0,001$ ).

### **6.2.2. Evolución en la prescripción del tratamiento hipolipemiante a lo largo del periodo de estudio**

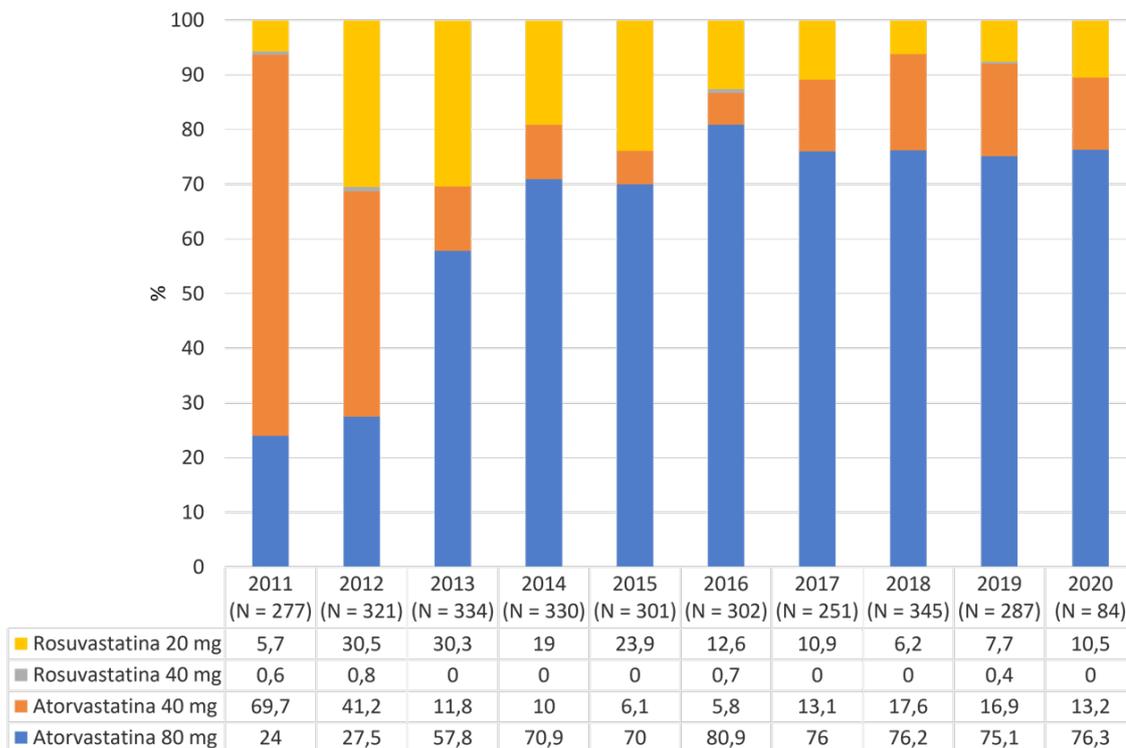
A continuación, se muestra la tendencia de uso de hipolipemiantes a lo largo de los años de estudio. Tal y como muestra la Figura 9, la prescripción de estatinas de alta intensidad aumentó de un 63% en el año 2011 a un 82% en 2012 y posteriormente, se ha mantenido de forma invariable por encima del 80%, siendo el porcentaje de uso en 2019 y primer trimestre de 2020 superior al 90%. Por otro lado, la prescripción de ezetimibe hasta el año 2018 se mantuvo por debajo del 10%, si bien en los últimos 2 años del estudio se observa un incremento en el porcentaje de uso al alta, que alcanza el 27% en 2020. Sin embargo, el empleo de inhibidores de la PCSK9 ha sido muy bajo (<1%) durante todo el periodo de estudio.



**Figura 9. Tendencia en el uso de hipolipemiantes al alta tras un SCA.**

En la Figura se muestra el % de uso de hipolipemiantes con respecto al número de pacientes por año (n).

Respecto al tipo de estatina de alta intensidad empleada, atorvastatina fue la más prescrita durante todo el periodo de estudio (Figura 10), sin embargo, la dosis de atorvastatina varió a lo largo de los años ya que, durante 2011 y 2012 se prescribió más atorvastatina 40 mg y a partir de 2013, la más frecuentemente usada fue atorvastatina 80 mg, pasando de un 58% durante ese año a un 76% en 2020.



**Figura 10. Tendencia de uso de estatinas de alta intensidad al alta tras un SCA.**

En la Figura se muestra el % de uso de hipolipemiantes con respecto al número de pacientes por año (n).

### 6.2.3. Factores determinantes de la prescripción de estatinas de alta intensidad y ezetimibe al alta hospitalaria tras un SCA

Para evaluar los factores asociados de forma independiente al tratamiento con estatinas de alta intensidad y ezetimibe tras el alta hospitalaria por un SCA, se realizó un análisis de regresión logística multivariado de regresión de Cox. Acorde a lo que se ha expuesto en el apartado de análisis estadístico, en el modelo binario se incluyeron las variables asociadas al evento combinado de forma estadísticamente significativa en el análisis univariado y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. A continuación se detallan los resultados de los análisis univariantes.

En el análisis univariado, los factores que se asociaron a la prescripción de estatinas de alta intensidad al alta (Tabla 4) fueron: una menor edad, el sexo masculino, la

ausencia de comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica previa, insuficiencia cardiaca previa y neoplasia), el hábito tabáquico activo, un filtrado glomerular estimado mayor, los niveles basales más bajos de TG y más altos de c-LDL y el tratamiento previo con estatinas de alta intensidad. Los factores asociados a la prescripción de ezetimibe al alta (Tabla 5) fueron: una menor edad, el sexo masculino, la presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía isquémica previa, ictus previo), los niveles basales más elevados de TG y el tratamiento previo con estatinas, estatinas de alta intensidad y ezetimibe.

**Tabla 4. Factores asociados al uso de estatinas de alta intensidad al alta (análisis de regresión univariado)**

Variables	OR	IC 95%	p
Edad (años)	0,97	0,97-0,99	<0,001
Edad >75 años	0,62	0,50-0,77	<0,001
Sexo (femenino)	0,73	0,58-0,92	0,007
Diabetes Mellitus	0,80	0,65-0,99	0,040
Hipertensión arterial	0,63	0,48-0,82	0,001
Dislipemia	1,03	0,81-1,31	0,794
Tabaquismo activo	2,01	1,56-2,60	<0,001
Cardiopatía isquémica previa	0,62	0,50-0,76	<0,001
Insuficiencia cardiaca	0,54	0,36-0,80	0,003
Ictus previo	1,17	0,79-1,72	0,434
Neoplasia	0,64	0,44-0,92	0,015
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	0,98	0,97-1,01	0,181
TFGe CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1,008	1,003-1,013	0,001
Colesterol total (mg/dl)	1,002	1,001-1,005	0,072
Triglicéridos (mg/dl)	0,992	0,984-0,999	0,023
c-LDL (mg/dl)	1,005	1,002-1,008	0,003
c-HDL (mg/dl)	1,00	0,99-1,01	0,994
Tratamiento previo con estatinas	1,04	0,84-1,28	0,753
Tratamiento previo con estatinas alta intensidad	7,39	4,44-12,29	<0,001

TFGe: tasa de filtrado glomerular expresado mediante la fórmula CDK-EPI (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tratamiento con estatinas de alta intensidad incluye: Atorvastatina 40 mg y 80 mg; y Rosuvastatina 20 y 40 mg.

**Tabla 5. Factores asociados al uso de ezetimibe al alta (análisis de regresión univariado)**

Variables	OR	IC 95%	p
Edad (años)	0,98	0,97-0,99	<0,001
Edad >75 años	0,60	0,42-0,86	0,005
Sexo (femenino)	0,55	0,37-0,81	0,003
Diabetes Mellitus	1,54	1,14-2,09	0,006
Hipertensión arterial	2,10	1,38-3,18	0,001
Dislipemia	1,79	1,35-2,38	<0,001
Tabaquismo activo	0,98	0,71-1,36	0,920
Cardiopatía isquémica previa	4,01	2,92-5,50	<0,001
Insuficiencia cardíaca	0,84	0,40-1,74	0,632
Ictus previo	1,74	1,12-2,69	0,013
Neoplasia	0,66	0,33-1,32	0,239
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	1,02	0,99-1,04	0,127
TFGe CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1,002	0,995-1,008	0,610
Colesterol total (mg/dl)	1,002	0,998-1,006	0,263
Triglicéridos (mg/dl)	1,003	1,002-1,005	<0,001
c-LDL (mg/dl)	1,000	0,996-1,004	0,981
c-HDL (mg/dl)	0,991	0,971-1,001	0,072
Tratamiento previo con estatinas	2,83	2,02-3,97	<0,001
Tratamiento previo con estatinas alta intensidad*	3,37	2,48-4,59	<0,001
Tratamiento previo con ezetimibe	67,4	44,6-101,8	<0,001

TFGe: tasa de filtrado glomerular expresado mediante la fórmula CKD-EPI (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

\* Tratamiento con estatinas de alta intensidad incluye: Atorvastatina 40 mg y 80 mg; y Rosuvastatina 20 y 40 mg.

Tras el ajuste multivariado, los factores que de forma independiente se asociaron a la prescripción de estatinas de alta intensidad (Tabla 6) fueron: el tabaquismo activo (OR = 1,76; IC 95%, 1,31-2,35; p <0,001), la ausencia de antecedentes de cardiopatía isquémica (OR = 0,38; IC 95%, 0,29-0,51; p <0,001), la ausencia de insuficiencia cardíaca (OR = 0,59; IC 95%, 0,36-0,99; p = 0,045), las cifras basales de c-LDL más elevadas (mg/dl) (OR = 1,006; IC 95%, 1,003-1,010; p = 0,001) y el tratamiento previo con estatinas de alta intensidad (OR = 23,6; IC 95%, 12,2-45,5; p <0,001).

**Tabla 6. Factores asociados al uso de estatinas de alta intensidad al alta (análisis de regresión multivariado)**

VARIABLES	OR	IC 95%	p
Fumador activo	1,76	1,31-2,35	<0,001
Cardiopatía isquémica previa	0,38	0,29-0,51	<0,001
Insuficiencia cardiaca	0,59	0,36-0,99	0,045
c-LDL (× mg/dl)	1,006	1,003-1,010	0,001
Tratamiento previo con <i>estatinas alta intensidad*</i>	23,6	12,2-45,5	<0,001

*Ajustado por edad (años), sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, ictus, neoplasia, índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>) y tasa de filtrado glomerular CKD-EPI (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y triglicéridos (mg/dl).*

*\* Tratamiento con estatinas de alta intensidad incluye: Atorvastatina 40 mg y 80 mg; y Rosuvastatina 20 y 40 mg.*

Respecto a ezetimibe, los factores que de forma independiente se asociaron a su prescripción al alta fueron: la edad <75 años (OR = 1,04; IC 95%, 1,02-1,05; p <0,001), la presencia de cardiopatía isquémica previa (OR = 1,87; IC 95%, 1,13-3,11; p = 0,015), las cifras basales de c-LDL más elevadas (mg/dl) (OR = 1,010; IC 95%, 1,005-1,014; p <0,001), el tratamiento previo con estatinas de alta intensidad (OR = 2,75; IC 95%, 1,66-4,57; p <0,001) y el tratamiento previo con ezetimibe (OR = 76,6; IC 95%, 45,6-128,8; p <0,001).

**Tabla 7. Factores asociados al uso de ezetimibe al alta (análisis de regresión multivariado)**

VARIABLES	OR	IC 95%	p
Edad <75 años (años)	1,04	1,02-1,05	<0,001
Cardiopatía isquémica previa	1,87	1,13-3,11	0,015
c-LDL (× mg/dl)	1,010	1,005-1,014	<0,001
Tratamiento previo con estatinas alta intensidad*	2,75	1,66-4,57	<0,001
Tratamiento previo con ezetimibe	76,6	45,6-128,8	<0,001

*Ajustado por sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo activo, insuficiencia cardiaca, ictus, neoplasia, índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>), tasa de filtrado glomerular CKD-EPI (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y triglicéridos (mg/dl).*

*\* Tratamiento con estatinas de alta intensidad incluye: Atorvastatina 40 mg y 80 mg; y Rosuvastatina 20 y 40 mg.*

#### 6.2.4. Evolución de los factores asociados a la prescripción de estatinas de alta intensidad al alta hospitalaria tras un SCA

Para valorar la evolución de los factores asociados a la prescripción de estatinas de alta intensidad tras un SCA a lo largo del tiempo, se realizaron análisis multivariados en función del periodo de estudio, el primero desde el año 2011 a 2015 y el segundo periodo desde 2016 a 2020. Este análisis sólo se realizó para la prescripción de estatinas de alta intensidad y no para ezetimibe, debido a que durante el primer periodo, la prescripción de este fármaco fue inferior al 5%.

En la Tabla 8 se detallan los factores asociados de forma independiente a la prescripción de estatinas de alta intensidad en función del periodo de estudio, observándose que en ambos, sólo la ausencia de cardiopatía isquémica previa, los niveles basales de c-LDL más elevados y el tratamiento previo con estatinas de alta intensidad mantuvieron dicha asociación.

**Tabla 8. Factores asociados de forma independiente a la prescripción de estatinas de alta intensidad al alta en función del periodo de estudio (análisis de regresión multivariado)**

Variables	Años 2011-2015			Años 2016-2020		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Fumador activo	1,72	1,19-2,47	0,003	-	-	-
Cardiopatía isquémica previa	0,43	0,31-0,59	<0,001	0,32	0,19-0,50	<0,001
Insuficiencia cardíaca	-	-	-	0,37	0,17-0,79	0,010
Neoplasia	0,53	0,32-0,89	0,018	-	-	-
c-LDL (× mg/dl)	1,006	1,002-1,011	0,008	1,011	1,004-1,018	0,003
Tratamiento previo con estatinas alta intensidad*	18,1	8,19-39,7	<0,001	34,3	10,3-113,9	<0,001

*Ajustado por edad (años), sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, ictus, índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>), tasa de filtrado glomerular CKDEPI (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y triglicéridos (mg/dl).*

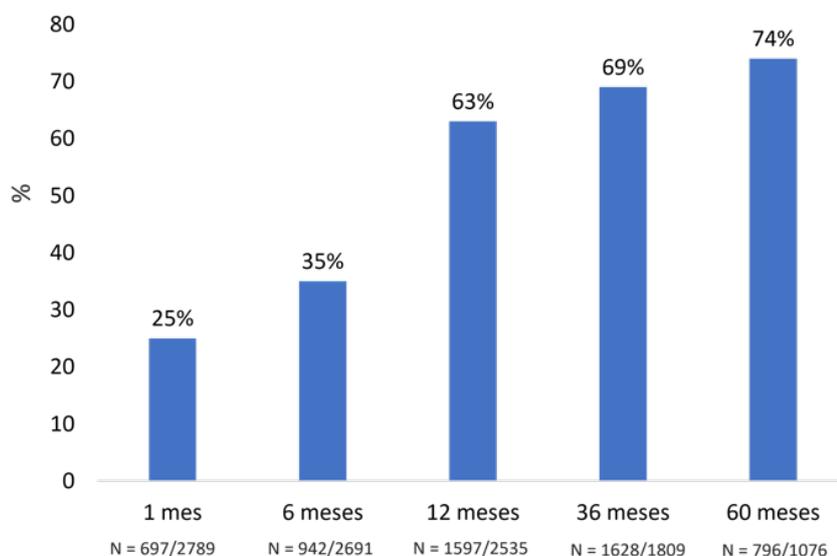
\* Tratamiento con estatinas de alta intensidad incluye: Atorvastatina 40 mg y 80 mg; y Rosuvastatina 20 y 40 mg.

### 6.3. Grado de control de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA

En este apartado, en primer lugar se lleva a cabo una descripción de las determinaciones de c-LDL realizadas tras el alta hospitalaria y de la evolución de las mismas en los últimos años. Posteriormente, se muestran los resultados del grado de control de c-LDL en función del tiempo de seguimiento y del año de inclusión de los pacientes. Para terminar, se exponen los factores clínicos, analíticos y terapéuticos asociados a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria y la comparación de los mismos entre los periodos de 2011-2015 y 2016-2020.

#### 6.3.1. Descripción de las determinaciones de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA en función del tiempo de seguimiento

En nuestra población, el porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL realizadas tras el alta hospitalaria se incrementó de manera significativa conforme aumentaba el tiempo de seguimiento ( $p < 0,001$ ), siendo del 25% (697/2.789) en el primer mes y del 74% (796/1.076) a los 60 meses tras el alta hospitalaria (Figura 11).

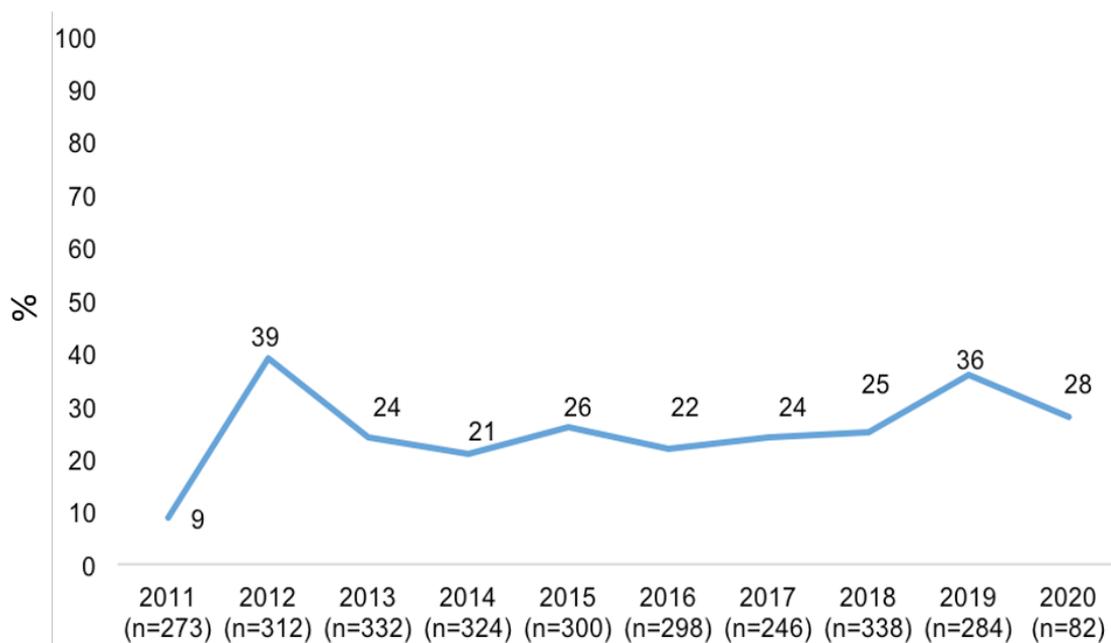


**Figura 11. Porcentaje de determinaciones de c-LDL en función del tiempo de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA.**

En la Figura se muestran los porcentajes de determinaciones realizadas en cada momento del seguimiento. No se trata de porcentaje acumulativos.

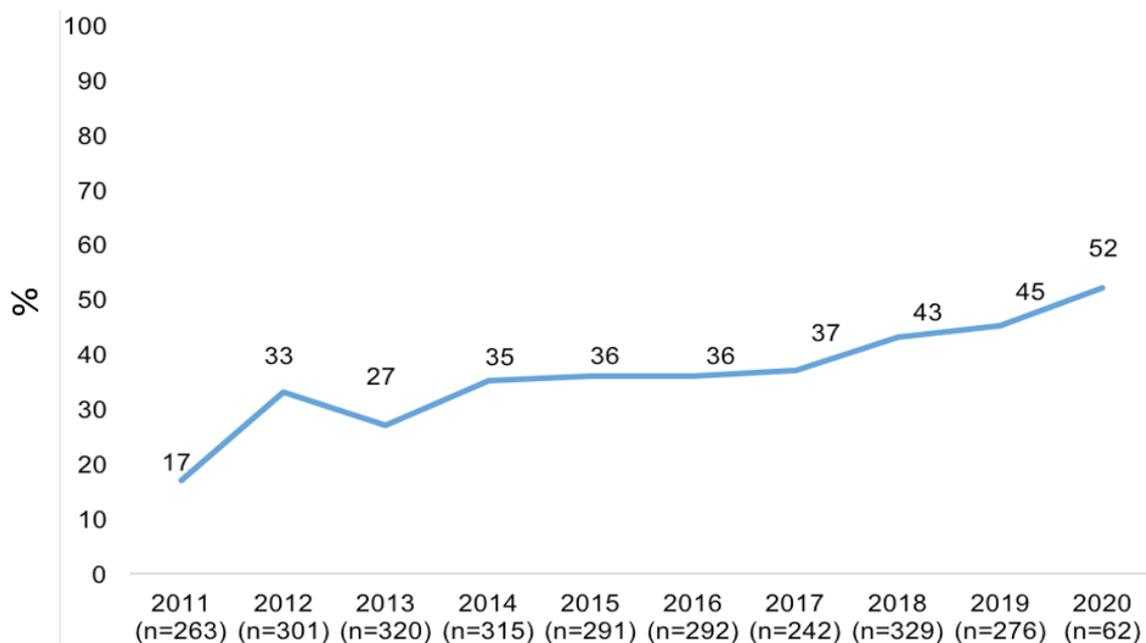
### 6.3.2. Evolución del porcentaje de determinaciones de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA a lo largo del periodo de estudio

A lo largo de los años, el porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL en cualquiera de los puntos de corte analizados fue aumentando de forma significativa. Las Figuras 12 a 16 muestran la evolución del porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL al mes, 6 meses, 12 meses, 36 meses y 60 meses tras el alta hospitalaria durante los años de estudio.



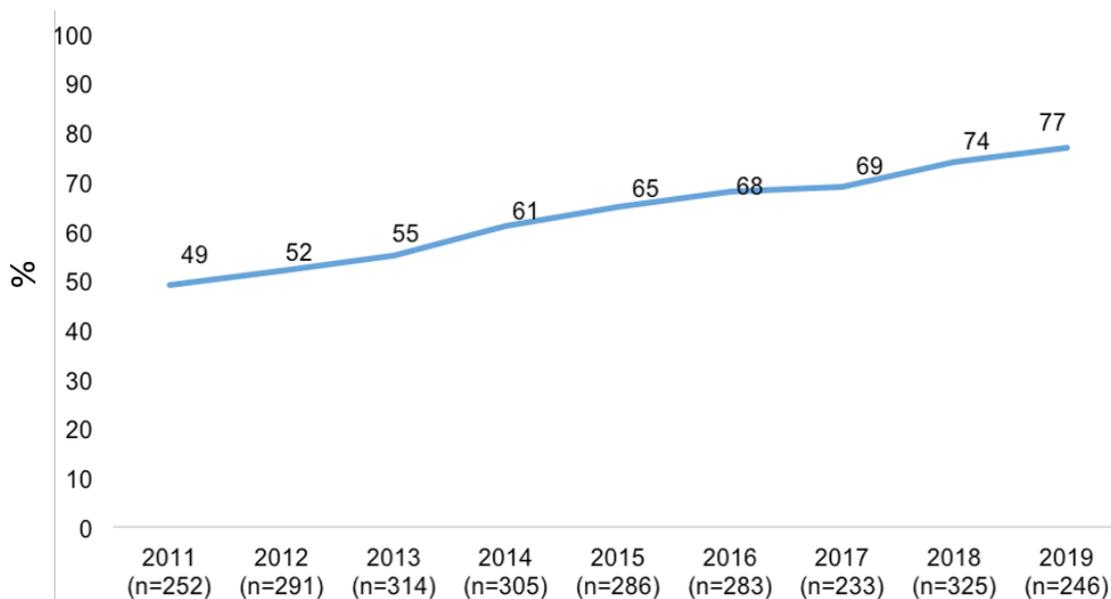
**Figura 12. Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL al mes tras el alta hospitalaria por SCA.**

Se muestra el % de pacientes con determinaciones respecto al número de pacientes por año (n).



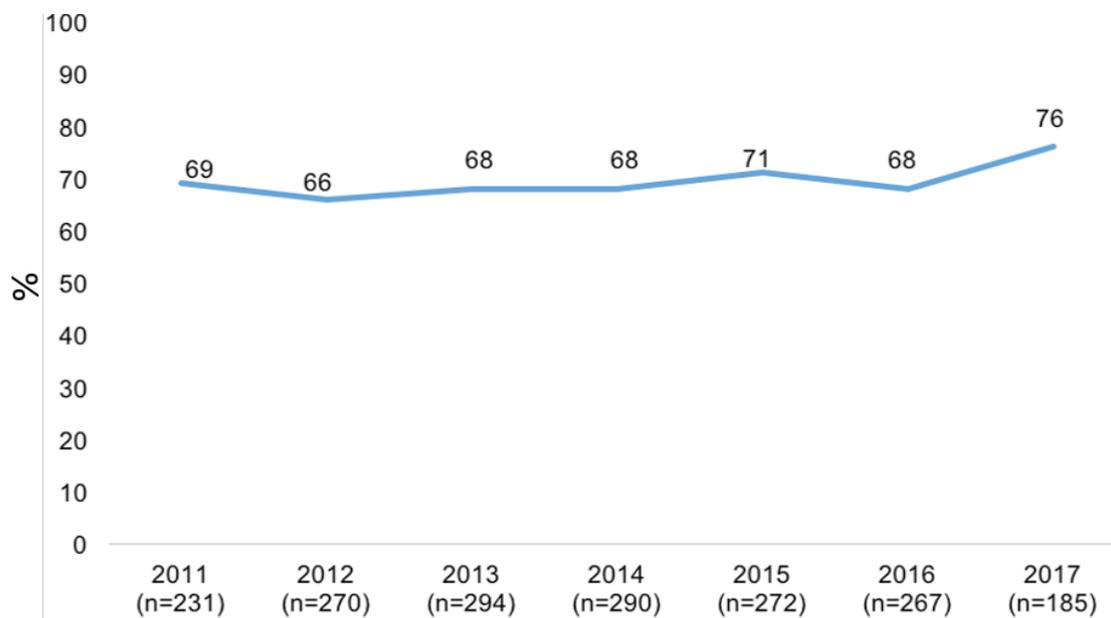
**Figura 13. Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL a los 6 meses tras el alta hospitalaria por SCA.**

Se muestra el % de pacientes con determinaciones respecto al número de pacientes por año (n).



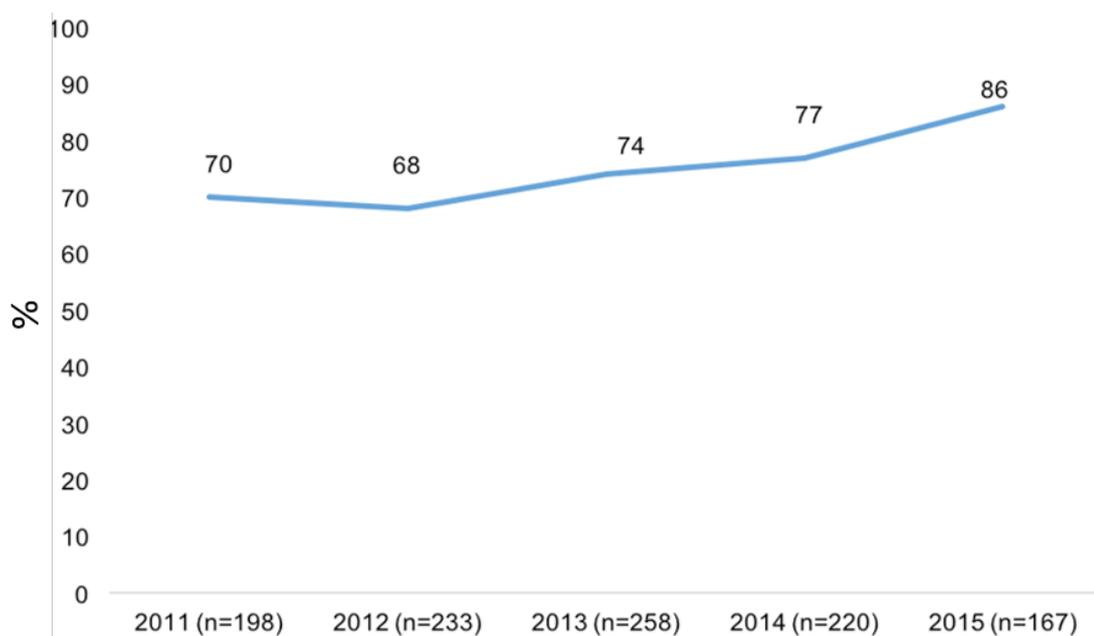
**Figura 14. Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL a los 12 meses tras el alta hospitalaria por SCA.**

Se muestra el % de pacientes con determinaciones respecto al número de pacientes por año (n).



**Figura 15. Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL a los 36 meses tras el alta hospitalaria por SCA.**

Se muestra el % de pacientes con determinaciones respecto al número de pacientes por año (n).



**Figura 16. Porcentaje de pacientes con determinaciones de c-LDL a los 60 meses tras el alta hospitalaria por SCA.**

Se muestra el % de pacientes con determinaciones respecto al número de pacientes por año (n).

### 6.3.3. Grado de control de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA en función del tiempo de seguimiento

A continuación, se muestra la descripción del grado de control de c-LDL tras el alta en función del momento de la determinación lipídica en el seguimiento. En la Figura 17 se observa que, conforme aumenta el tiempo de seguimiento, el porcentaje de pacientes con niveles de c-LDL >100 mg/dl se eleva, pasando del 8% al 13%, mientras que la proporción de sujetos con cifras de c-LDL <55 mg/dl disminuye del 41% al 36% ( $p < 0,001$ ).

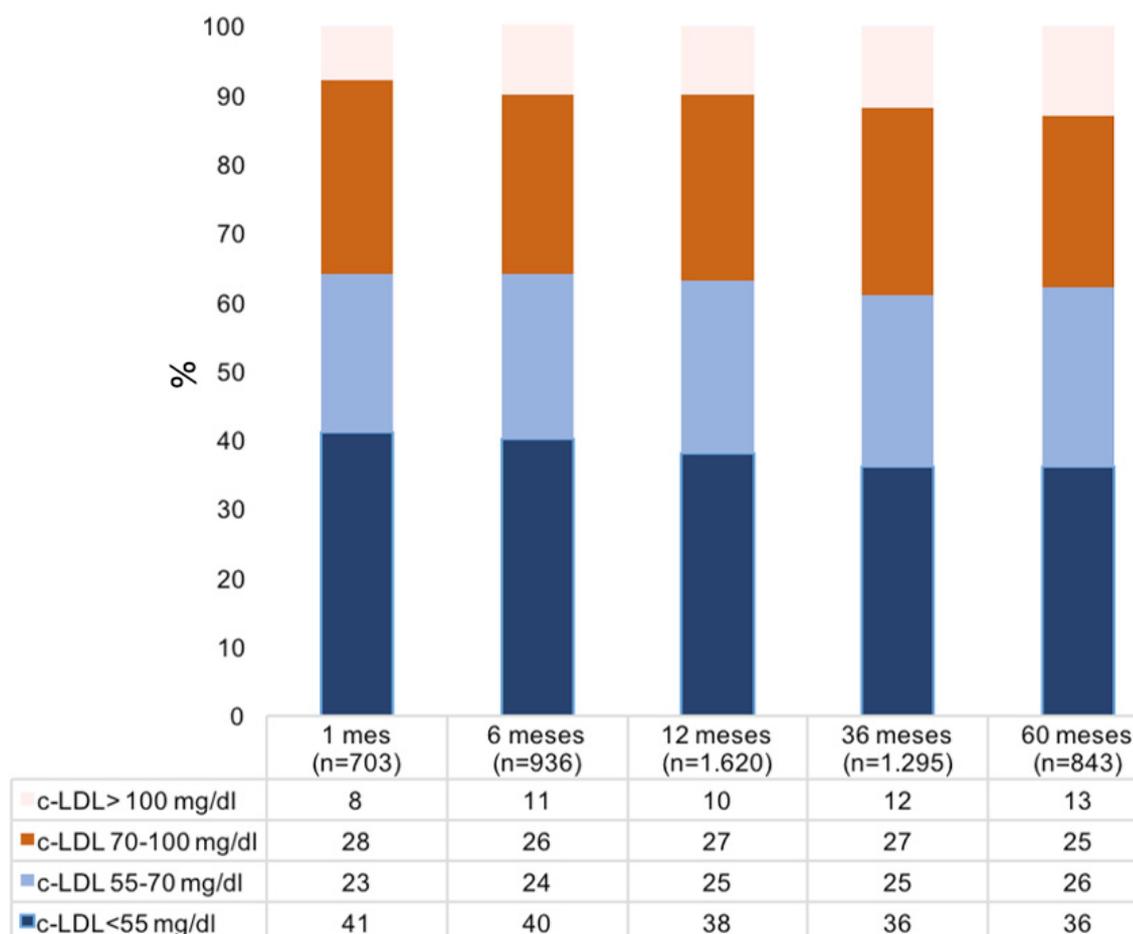
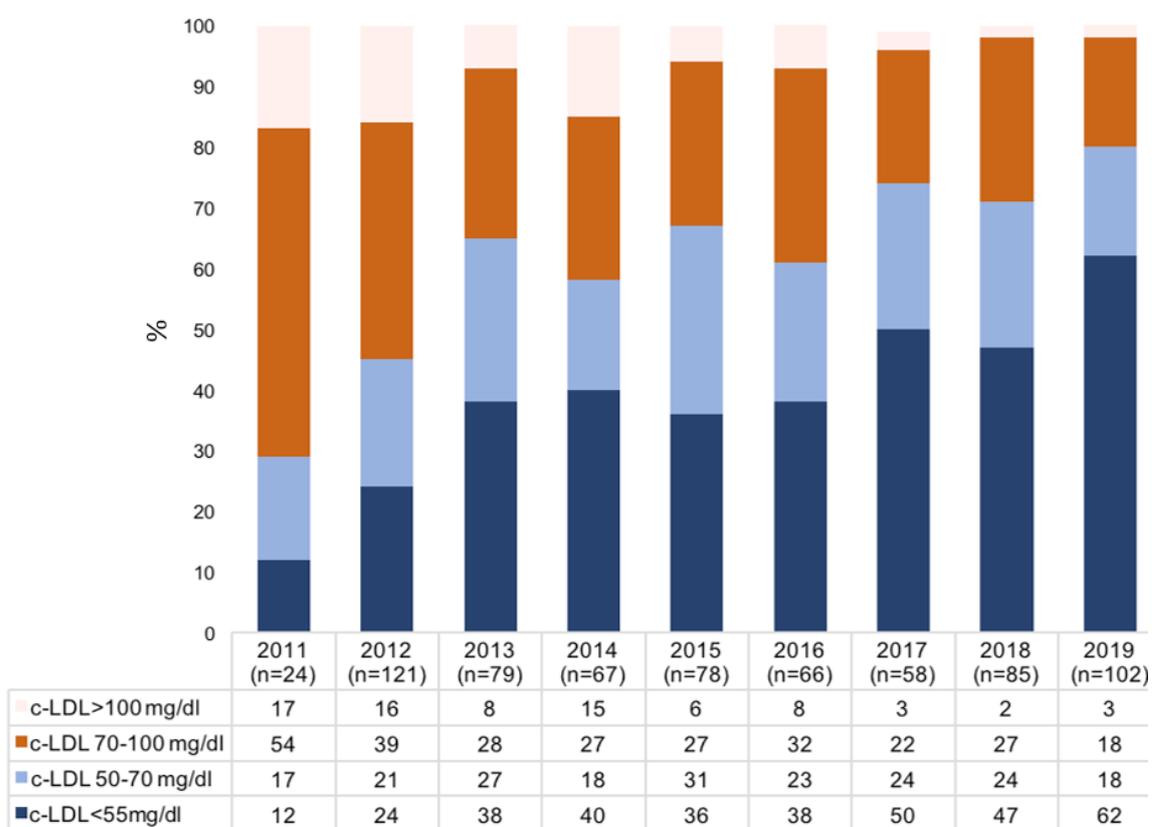


Figura 17. Grado de control de c-LDL en función del tiempo de seguimiento.

Se muestra el % de pacientes en cada estrato de c-LDL respecto al número de pacientes por año (n).

### 6.3.4. Evolución del grado de control de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA

Se completó el análisis con la descripción evolutiva del grado de control de c-LDL a lo largo de los años del estudio para cada uno de los tiempos de seguimiento establecidos (Figuras 18-22). En todos los casos, observamos que en los pacientes en los que se ha realizado determinación lipídica, el grado de control ha aumentado a lo largo del periodo de estudio, tanto en el seguimiento a corto como a medio y largo plazo.



**Figura 18.** Evolución en el grado de control de c-LDL al mes tras el alta a lo largo del periodo de estudio.

Se muestra el % de pacientes en cada estrato de c-LDL respecto al número de pacientes por año (n).

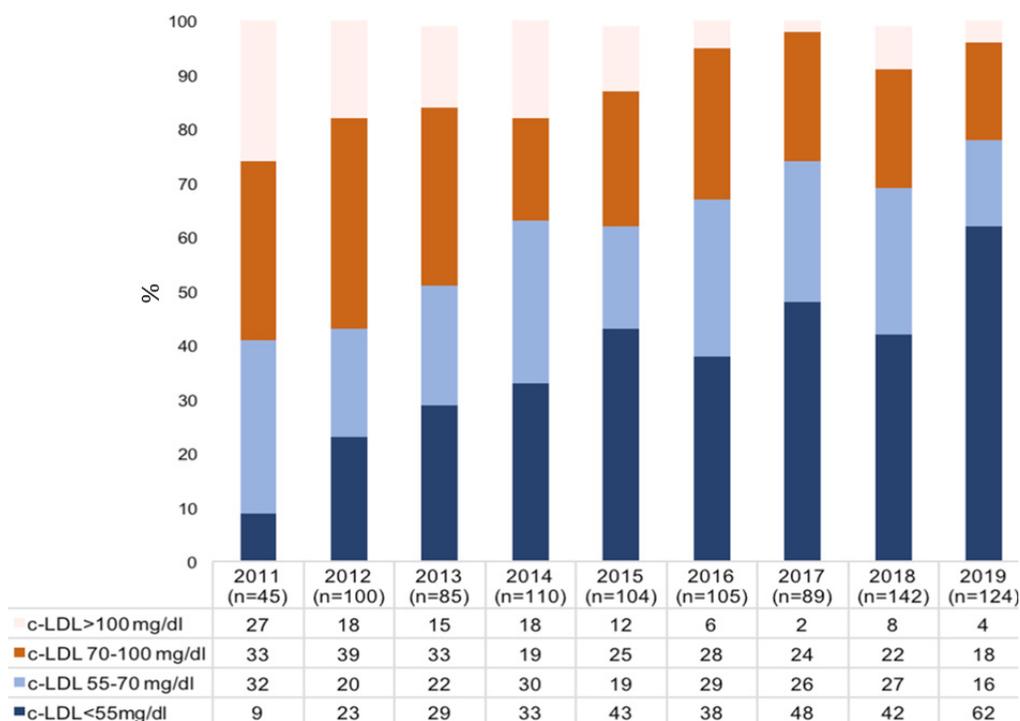


Figura 19. Evolución en el grado de control de c-LDL a los 6 meses tras el alta a lo largo del periodo de estudio.

Se muestra el % de pacientes en cada estrato de c-LDL respecto al número de pacientes por año (n).

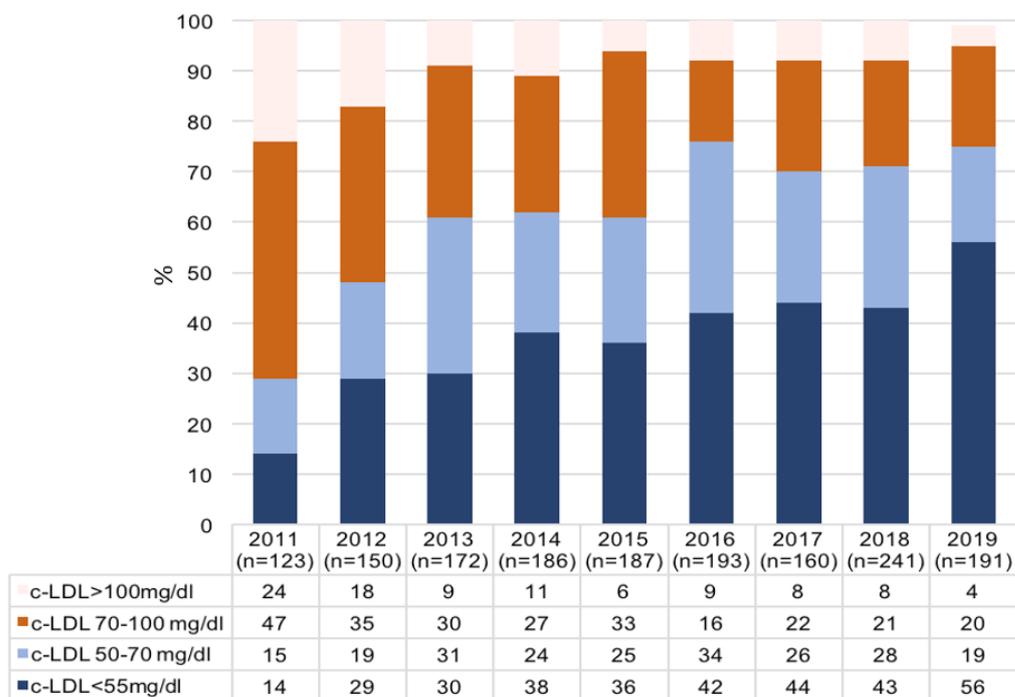
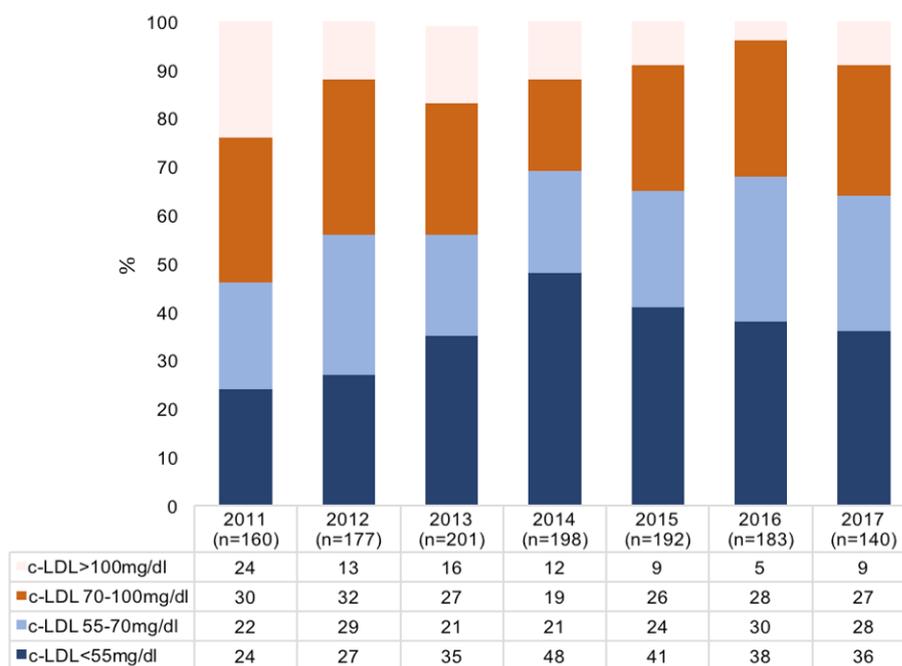


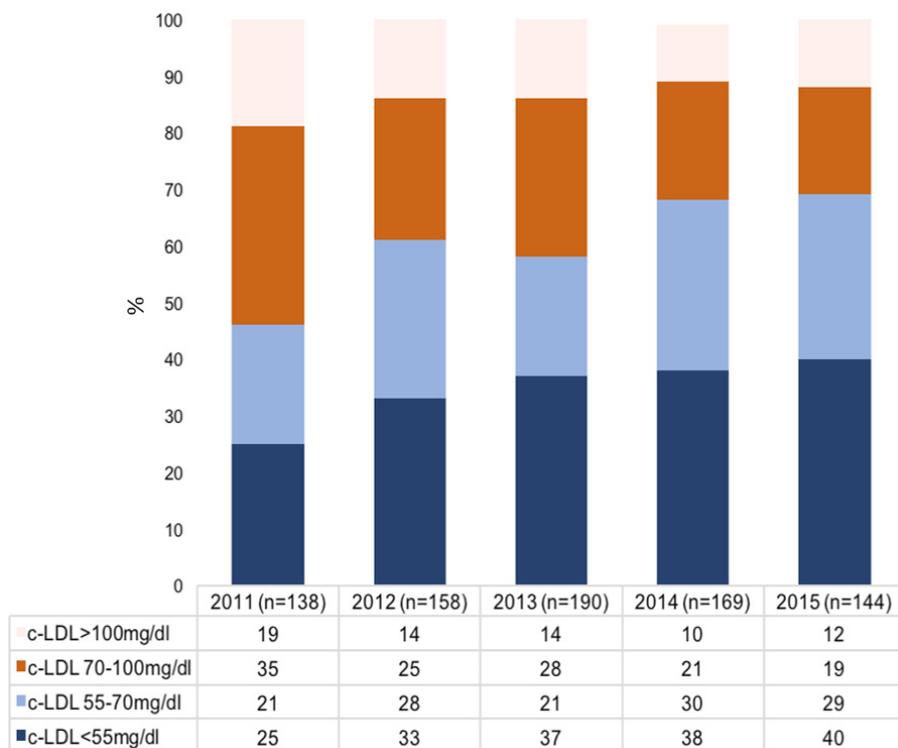
Figura 20. Evolución en el grado de control de c-LDL a los 12 meses tras el alta a lo largo del periodo de estudio.

Se muestra el % de pacientes en cada estrato de c-LDL respecto al número de pacientes por año (n).



**Figura 21. Evolución en el grado de control de c-LDL a los 36 meses tras el alta a lo largo del periodo de estudio.**

Se muestra el % de pacientes en cada estrato de c-LDL respecto al número de pacientes por año (n).



**Figura 22. Evolución en el grado de control de c-LDL a los 60 meses tras el alta a lo largo del periodo de estudio.**

Se muestra el % de pacientes en cada estrato de c-LDL respecto al número de pacientes por año (n).

### **6.3.5. Descripción de la población en función de la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA**

Para describir las características de la población en función de la consecución de objetivos durante el primer año de seguimiento, se emplearon los puntos de corte recomendados por las guías ESC/EAS de 2011 y 2016 (c-LDL <70 mg/dl) y ESC/EAS de 2019 (c-LDL <55 mg/dl) (27,61,62). De cara a simplificar los resultados, para estos análisis se empleó la primera determinación de c-LDL realizada durante el primer año de seguimiento, en lugar de un análisis separado por cada una de las determinaciones obtenidas en el seguimiento.

Del total de pacientes, 2.644 presentaron determinaciones de c-LDL durante el primer año. Tal y como se muestra en la Tabla 9, los pacientes que alcanzaron objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento (independientemente del punto de corte empleado) fueron más frecuentemente varones, con más factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial y menos antecedentes de dislipemia (todas las  $p < 0,05$ ). En relación a los parámetros lipídicos, encontramos que los sujetos que consiguieron un adecuado control de c-LDL tenían cifras basales inferiores de colesterol total, c-LDL y c-HDL y además recibieron tratamientos hipolipemiantes al alta hospitalaria de mayor intensidad (todas las  $p < 0,05$ ).

**Tabla 9. Características de la población en función de la primera determinación de c-LDL durante el periodo de estudio**

Variables	c-LDL <55 mg/dl			c-LDL <70 mg/dl		
	Si (n = 997)	No (n = 1.647)	P	Si (n = 1.599)	No (n = 1.045)	P
Edad (años)	67 ± 13	66 ± 13	0,086	67 ± 13	66 ± 13	0,196
Edad (>75 años)	311 (31)	476 (29)	0,211	484 (30)	303 (29)	0,484
Sexo (femenino)	225 (23)	495 (30)	<0,001	380 (24)	340 (32)	<0,001
Diabetes mellitus	568 (57)	705 (43)	<0,001	841 (53)	432 (41)	<0,001
Hipertensión arterial	763 (76)	1.183 (72)	0,008	1.200 (75)	746 (71)	0,037
Dislipemia	676 (68)	1.293 (78)	<0,001	1.121 (70)	848 (81)	<0,001
Fumador activo	318 (32)	556 (34)	0,324	505 (32)	369 (35)	0,046
Cardiopatía isquémica previa	358 (36)	558 (34)	0,293	556 (35)	360 (34)	0,856
Insuficiencia cardiaca	47 (5)	80 (5)	0,872	74 (5)	53 (5)	0,604
Ictus previo	93 (9)	126 (8)	0,129	144 (9)	75 (7)	0,095
Neoplasia	60 (6)	112 (7)	0,429	104 (6)	68 (6)	0,997
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 4,9	29 ± 4,4	0,138	29 ± 4,7	29 ± 4,5	0,308
<i>Parámetros de laboratorio</i>						
TFGe CKD-EPI (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	74 ± 23	75 ± 23	0,537	74 ± 23	75 ± 23	0,572
Colesterol total (mg/dl)	147 ± 38	173 ± 42	<0,001	152 ± 39	179 ± 43	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	149 ± 85	149 ± 88	0,830	146 ± 80	154 ± 96	0,021
c-LDL (mg/dl)	79 ± 39	102 ± 36	<0,001	84 ± 37	107 ± 37	<0,001
c-HDL (mg/dl)	40 ± 12	42 ± 16	0,003	40 ± 12	43 ± 19	<0,001
<i>Tratamiento médico previo</i>						
Estatinas	494 (50)	870 (53)	0,105	800 (50)	564 (54)	0,046
Estatinas alta intensidad*	214 (22)	339 (21)	0,602	328 (21)	225 (22)	0,491
Ezetimibe	67 (7)	74 (4)	0,014	88 (6)	53 (5)	0,633
Inhibidores de PCSK9	-	-	-	-	-	-
<i>Tratamiento médico al alta</i>						
Estatinas	981 (98)	1.582 (96)	0,001	1.574 (98)	989 (95)	<0,001
Estatinas alta intensidad*	920 (92)	1.370 (83)	<0,001	1.456 (91)	834 (80)	<0,001
Ezetimibe	107 (11)	71 (4)	<0,001	132 (8)	46 (4)	<0,001
Inhibidores de PCSK9	-	-	-	-	-	-

Datos expresados en media ± DE y número (%), TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada.

\* Estatinas incluye Atorvastatina 40 o 80 mg y Rosuvastatina 20 mg o 40 mg.

### **6.3.6. Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA**

Para evaluar los factores asociados de forma independiente a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria, se realizó un análisis de regresión logística multivariado de regresión de Cox. Tal y como se ha expuesto en el apartado previo de análisis estadístico, en el modelo binario se incluyeron las variables asociadas al evento combinado de forma estadísticamente significativa en el análisis univariado y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. Para este análisis, al igual que en el anterior, la consecución de objetivos durante el primer año se definió en base a los puntos de corte recomendados por las guías ESC/EAS de 2011 y 2016 (c-LDL <70 mg/dl) y ESC/EAS de 2019 (c-LDL <55 mg/dl) (27,61,62), teniendo en cuenta la primera determinación de c-LDL realizada durante el primer año de seguimiento.

En el análisis univariado (Tabla 10), los factores que se asociaron a la consecución de objetivos de c-LDL <55 mg/dl durante el primer año tras el alta hospitalaria por un SCA fueron: el sexo masculino, la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus, la ausencia de dislipemia, las cifras basales de c-LDL más bajas, el tratamiento con ezetimibe y el tratamiento con estatinas de alta intensidad al alta. Los factores que se asociaron a la consecución de objetivos de c-LDL <70 mg/dl durante el primer año fueron los mismos, además de la ausencia de tabaquismo activo.

Tras el ajuste multivariado (Tabla 11), los factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL <55 mg/dl durante el primer año tras el alta por un SCA fueron: el sexo masculino (OR = 0,65; IC 95%, 0,53-0,81; p <0,001), la diabetes mellitus (OR = 1,68; IC 95%, 1,38-2,03; p <0,001), el tratamiento al alta con ezetimibe (OR = 3,95; IC 95%, 2,67-5,84; p <0,001), y estatinas de alta intensidad (OR = 3,46; IC 95%, 2,51-4,77; p <0,001); mientras que los antecedentes de dislipemia (OR = 0,44; IC 95%, 0,35-0,55; p <0,001), la cardiopatía isquémica previa (OR = 0,74; IC 95%, 0,59-0,92; p = 0,008) y

**Tabla 10. Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria (análisis de regresión univariado)**

Variables	c-LDL <55 mg/dl			c-LDL <70 mg/dl		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (>75 años)	1,12	0,94-1,32	0,212	1,06	0,90-1,26	0,484
Sexo (femenino)	0,68	0,57-0,81	<0,001	0,65	0,54-0,77	<0,001
Hipertensión arterial	1,28	1,07-1,53	0,008	1,21	1,01-1,44	0,037
Diabetes Mellitus	1,77	1,51-2,07	<0,001	1,57	1,35-1,84	<0,001
Dislipemia	0,58	0,48-0,69	<0,001	0,55	0,45-0,66	<0,001
Tabaquismo activo	0,92	0,78-1,09	0,324	0,85	0,72-1,00	0,046
Cardiopatía isquémica previa	1,09	0,93-1,29	0,293	1,02	0,86-1,20	0,856
Insuficiencia cardiaca previa	0,97	0,67-1,40	0,872	0,91	0,63-1,31	0,604
Ictus previo	1,24	0,94-1,64	0,130	1,28	0,96-1,71	0,096
Neoplasia	0,88	0,64-1,21	0,430	1,00	0,73-1,37	0,997
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	1,01	1,00-1,03	0,130	1,01	0,99-1,03	0,308
TFGe CDK-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1,00	1,00-1,00	0,537	1,00	1,00-1,00	0,572
c-LDL (×mg/dl)	0,98	0,98-0,98	<0,001	0,98	0,98-0,99	<0,001
Tratamiento al alta con ezetimibe	2,67	1,96-3,64	<0,001	1,95	1,38-2,76	<0,001
Tratamiento al alta con estatinas alta intensidad*	2,42	1,85-3,15	<0,001	2,58	2,05-3,24	<0,001

TFGe: tasa de filtrado glomerular según la fórmula CDK-EPI (ml/min 1,73 m<sup>2</sup>).

\* Estatinas incluye Atorvastatina 40 o 80 mg y Rosuvastatina 20 mg o 40 mg.

**Tabla 11. Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria (análisis de regresión multivariado)**

Variables	c-LDL <55mg/dl			c-LDL <70mg/dl		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sexo (mujer)	0,65	0,53-0,81	<0,001	0,63	0,52-0,77	<0,001
Diabetes Mellitus	1,68	1,38-2,03	<0,001	1,52	1,26-1,84	<0,001
Dislipemia	0,44	0,35-0,55	<0,001	0,49	0,38-0,61	<0,001
Cardiopatía isquémica previa	0,74	0,59-0,92	0,008	0,69	0,56-0,86	0,001
c-LDL (× mg/dl)	0,98	0,97-0,98	<0,001	0,98	0,97-0,98	<0,001
Tratamiento al alta con ezetimibe	3,95	2,67-5,84	<0,001	2,81	1,85-4,29	<0,001
Tratamiento al alta con estatinas alta intensidad*	3,46	2,51-4,77	<0,001	3,41	2,59-4,48	<0,001

Ajustado por edad, hipertensión arterial, tabaquismo activo, insuficiencia cardiaca, ictus, neoplasia, índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>) y tasa de filtrado glomerular CKDEPI (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

\* Estatinas incluye Atorvastatina 40 o 80 mg y Rosuvastatina 20 mg o 40 mg.

las cifras basales elevadas de c-LDL (OR = 0,98; IC 95%, 0,97-0,98; p <0,001) fueron predictores asociados a la no consecución de objetivos. Los factores que de forma independiente se asociaron a la consecución de objetivos de c-LDL <70 mg/dl durante el primer año tras el alta fueron los mismos sin excepción.

### **6.3.7. Evolución de los factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA**

Para evaluar la evolución de los factores asociados al grado de control del c-LDL durante el primer año de seguimiento, se realizaron análisis multivariados en función del periodo de estudio, con un primer periodo desde el año 2011 a 2015 y un segundo desde 2016 a 2020. Tal y como se menciona en la metodología, para definir el grado de control de c-LDL se emplearon los puntos de corte de c-LDL <55 mg/dl y <70 mg/dl.

En general, los resultados de estos análisis por periodos fueron similares a los realizados en la población total, si bien en el periodo de 2016-2020, el uso de ezetimibe emerge como factor invariablemente asociado al buen control de c-LDL con independencia del punto de corte utilizado (c-LDL <70 mg/dl; OR = 4,66; IC 95%, 2,85-7,63; p <0,001 y c-LDL <55 mg/dl; OR = 2,38; IC 95%, 1,42-3,99; p = 0,001). Al igual que en la población total, la diabetes mellitus y el tratamiento con estatinas de alta potencia al alta se asociaron con un adecuado control de c-LDL, mientras que los antecedentes de dislipemia y los niveles elevados de c-LDL se relacionaron con objetivos fuera de control, todos ellos con independencia del punto de corte y periodo empleado en los análisis. Las Tablas 12 y 13 muestran los detalles del resto de factores predictores evaluados.

**Tabla 12. Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL <55 mg/dl durante el primer año tras el alta hospitalaria en función del periodo de estudio (análisis de regresión multivariado)**

Variables	Año 2011-2015			Año 2016-2020		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sexo (mujer)	-	-	-	0,49	0,36-0,68	<0,001
Diabetes Mellitus	1,35	1,036-1,76	0,006	2,18	1,63-2,91	<0,001
Dislipemia	0,49	0,37-0,67	<0,001	0,37	0,26-0,51	<0,001
Cardiopatía isquémica previa	-	-	-	0,68	0,49-0,95	0,025
c-LDL (× mg/dl)	0,98	0,97-0,98	<0,001	0,98	0,97-0,98	<0,001
Tratamiento al alta con ezetimibe	-	-	-	4,66	2,85-7,63	<0,001
Tratamiento al alta con estatinas alta intensidad*	3,02	2,02-4,52	<0,001	3,48	2,04-5,95	<0,001

*Ajustado por edad, hipertensión arterial, tabaquismo activo, insuficiencia cardiaca, ictus, neoplasia, índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>) y tasa de filtrado glomerular CKDEPI (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).*

*\* Estatinas incluye Atorvastatina 40 o 80 mg y Rosuvastatina 20 mg o 40 mg.*

**Tabla 13. Factores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL <70 mg/dl durante el primer año tras el alta hospitalaria en función del periodo de estudio (análisis de regresión multivariado)**

Variables	Año 2011-2015			Año 2016-2020		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sexo (mujer)	0,69	0,53-0,89	0,006	0,53	0,39-0,73	<0,001
Hipertensión arterial	1,14	1,03-1,74	0,030	-	-	-
Diabetes Mellitus	1,35	1,05-1,74	0,019	1,85	1,36-2,51	<0,001
Dislipemia	0,52	0,38-0,72	<0,001	0,38	0,27-0,55	<0,001
Cardiopatía isquémica previa	0,64	0,49-0,87	0,004	-	-	-
c-LDL (× mg/dl)	0,98	0,97-0,98	<0,001	0,98	0,98-0,99	<0,001
Tratamiento al alta con ezetimibe	-	-	-	2,38	1,42-3,99	0,001
Tratamiento al alta con estatinas alta intensidad*	3,47	2,47-4,88	<0,001	2,67	1,67-4,28	<0,001

*Ajustado por edad, tabaquismo activo, insuficiencia cardiaca, ictus, neoplasia, índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>) y tasa de filtrado glomerular CKDEPI (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).*

*\* Estatinas incluye Atorvastatina 40 o 80 mg y Rosuvastatina 20 mg o 40 mg.*

## **6.4. Utilidad del LDLIH para predecir el control de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras un SCA**

Para el tercer y último objetivo de esta tesis se incluyeron 2.050 pacientes dados de alta tras un SCA con determinaciones de c-LDL durante el ingreso inicial, excluyéndose 785 enfermos de la población original por los motivos expuestos en el apartado previo correspondiente. Los pacientes sin niveles de LDLIH y sin determinaciones de c-LDL durante el seguimiento, presentaron similares características clínicas y analíticas ( $p > 0,05$ ) para todas las variables registradas (datos no mostrados).

### **6.4.1. Descripción de la población en función de los niveles de LDLIH**

Los niveles medios de LDLIH de la población fueron  $92,5 \pm 36,1$  mg/dl. La Tabla 14 muestra la descripción de las características de la población de estudio en función de las cifras basales de LDLIH. Los pacientes con niveles más bajos de LDLIH presentaron mayor edad y eran más frecuentemente hombres. Por otro lado, los sujetos con comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, ictus previo e insuficiencia renal también presentaron niveles menores de LDLIH mientras que, la presencia de tabaquismo activo o antecedentes de dislipemia se relacionó con cifras más elevadas de LDLIH. Como era de esperar, los pacientes con niveles inferiores de LDLIH estaban más frecuentemente tratados con estatinas o ezetimibe previo al ingreso. Sin embargo, el uso de estatinas al alta no se asoció con los niveles de LDLIH, si bien ezetimibe se empleó de forma más frecuente en los sujetos con LDLIH más bajos.

**Tabla 14. Características de la población en función de los niveles de LDLIH**

Variables	Niveles de LDLIH					P
	<55mg/dl (n = 273)	55-69 mg/dl (n = 309)	70-99 mg/dl (n = 705)	100-129 mg/dl (n = 457)	≥130 mg/dl (n = 306)	
Edad (años)	70 ± 11	70 ± 12	68 ± 13	66 ± 13	60 ± 13	<0,001
Sexo (femenino)	51 (19)	83 (27)	213 (30)	140 (31)	80 (26)	0,003
Diabetes mellitus	196 (72)	167 (54)	347 (49)	195 (43)	92 (30)	<0,001
Hipertensión arterial	245 (90)	259 (84)	524 (74)	314 (69)	171 (56)	<0,001
Dislipemia	238 (87)	251 (81)	485 (69)	288 (63)	274 (90)	<0,001
Fumador activo	54 (20)	77 (25)	231 (33)	153 (34)	154 (50)	<0,001
Cardiopatía isquémica previa	176 (65)	150 (49)	227 (32)	105 (23)	39 (13)	<0,001
Insuficiencia cardiaca	24 (9)	22 (7)	42 (6)	11 (2)	4 (1)	<0,001
Ictus previo	37 (14)	32 (10)	61 (9)	29 (6)	15 (5)	0,001
Neoplasia	25 (9)	28 (9)	45 (6)	28 (6)	13 (4)	0,073
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 4,8	29 ± 4,1	29 ± 4,6	29 ± 4,3	29 ± 4,6	0,784
<i>Parámetros de laboratorio</i>						
TFGe CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	65 ± 23	69 ± 22	75 ± 23	77 ± 22	82 ± 21	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	108 ± 18	131 ± 17	154 ± 18	185 ± 18	226 ± 31	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	129 ± 66	131 ± 60	140 ± 62	150 ± 68	164 ± 65	<0,001
c-HDL (mg/dl)	39 ± 11	42 ± 13	41 ± 12	43 ± 24	41 ± 12	0,006
<i>Tratamiento médico previo</i>						
Estatinas	221 (81)	223 (72)	379 (54)	169 (37)	75 (25)	<0,001
Estatinas alta intensidad*	132 (49)	94 (31)	120 (17)	62 (14)	20 (7)	<0,001
Ezetimibe	30 (11)	23 (8)	28 (4)	11 (2)	11 (4)	<0,001
Inhibidores de PCSK9	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,164
<i>Tratamiento médico al alta</i>						
Estatinas	267 (98)	300 (97)	682 (97)	446 (98)	300 (98)	0,743
Estatinas alta intensidad	238 (87)	261 (85)	609 (86)	408 (89)	278 (91)	0,095
Ezetimibe	28 (10)	17 (6)	36 (5)	21 (5)	24 (8)	0,011
Inhibidores de PCSK9	1 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0,241

Datos expresados en media ± DE y número (%), TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada.

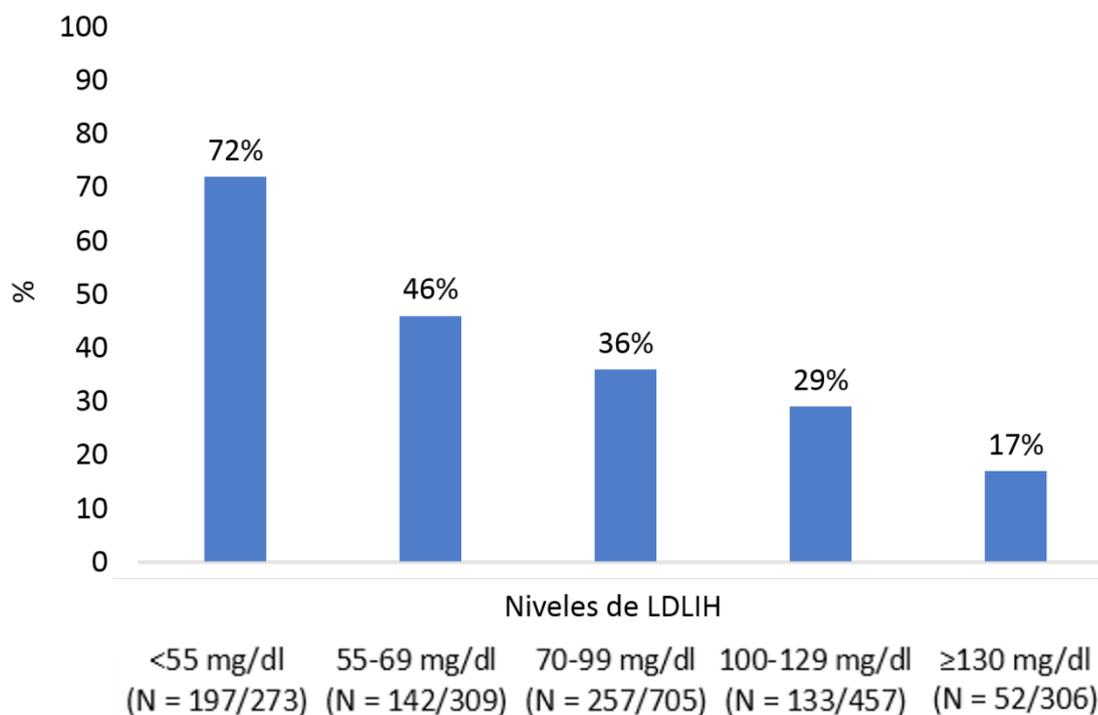
\* Estatinas incluye atorvastatina 40 o 80 mg y rosuvastatina 20 mg o 40 mg.

#### 6.4.2. Niveles de LDLIH y consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA

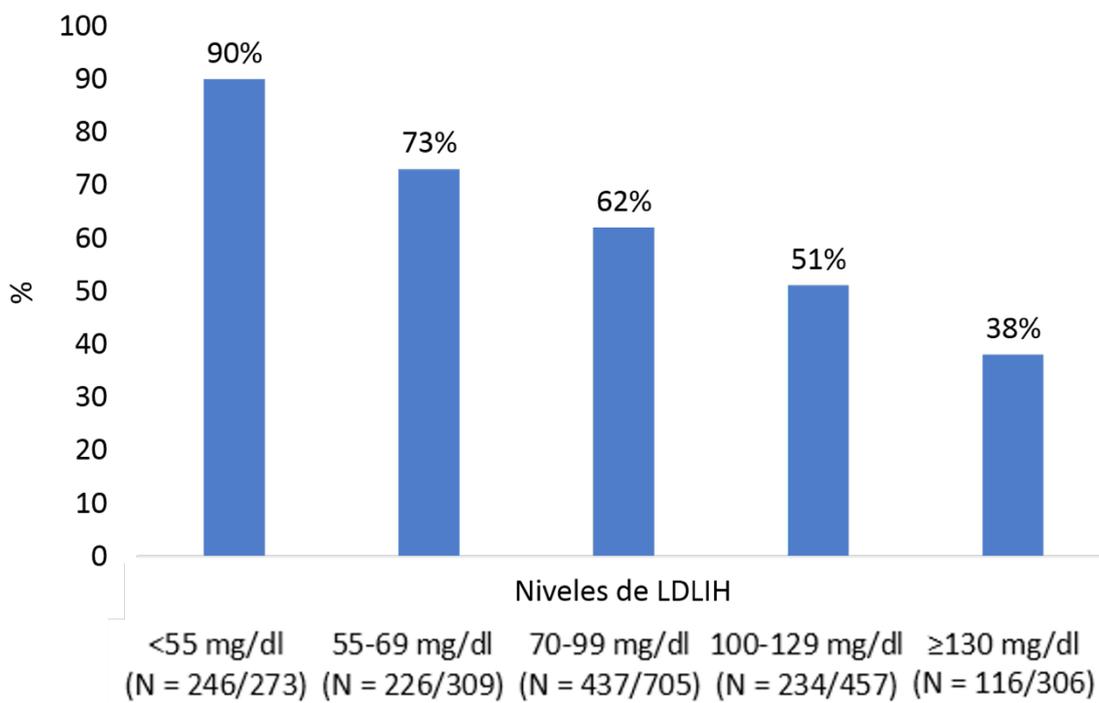
Durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria, el 38% (n = 779) de los pacientes presentaron cifras de c-LDL <55 mg/dl y el 61% (n = 1.259) <70 mg/dl.

Los niveles de LDLIH fueron menores en los pacientes con buen control de c-LDL durante el primer año de seguimiento, tanto para el punto de corte de c-LDL <55 mg/dl ( $78,2 \pm 31,1$  mg/dl frente a  $101,3 \pm 36,3$  mg/dl,  $p < 0,001$ ), como para el de c-LDL <70 mg/dl ( $83,4 \pm 32,3$  mg/dl frente a  $107,1 \pm 37,2$  mg/dl,  $p < 0,001$ ).

Por otro lado, tal y como muestran las Figuras 23 y 24, los pacientes con niveles más bajos de LDLIH consiguieron alcanzar de forma más frecuente los objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento ( $p < 0,001$  para ambos puntos de corte).



**Figura 23. Porcentaje de pacientes con c-LDL <55 mg/dl durante el primer año de seguimiento en función de los niveles de LDLIH.**



**Figura 24.** Porcentaje de pacientes con c-LDL <70 mg/dl durante el primer año de seguimiento en función de los niveles de LDLIH.

#### 6.4.3. Análisis de curvas ROC del LDLIH para la predicción del grado de control de c-LDL durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA

En nuestra población de estudio, los niveles de LDLIH mostraron una capacidad de discriminación modesta para predecir el grado de control de c-LDL durante el primer año de seguimiento; sin encontrarse diferencias significativas en función del objetivo establecido (c-LDL <55 mg/dl y c-LDL <70 mg/dl).

Las Figuras 25 y 26 muestran las curvas ROC para la predicción del control de c-LDL en función de los niveles de LDLIH, siendo el área bajo la curva resultante de 0,66 (0,64-0,69) para el objetivo de c-LDL <55 mg/dl y de 0,67 (0,65-0,69) para el objetivo de c-LDL <70 mg/dl.

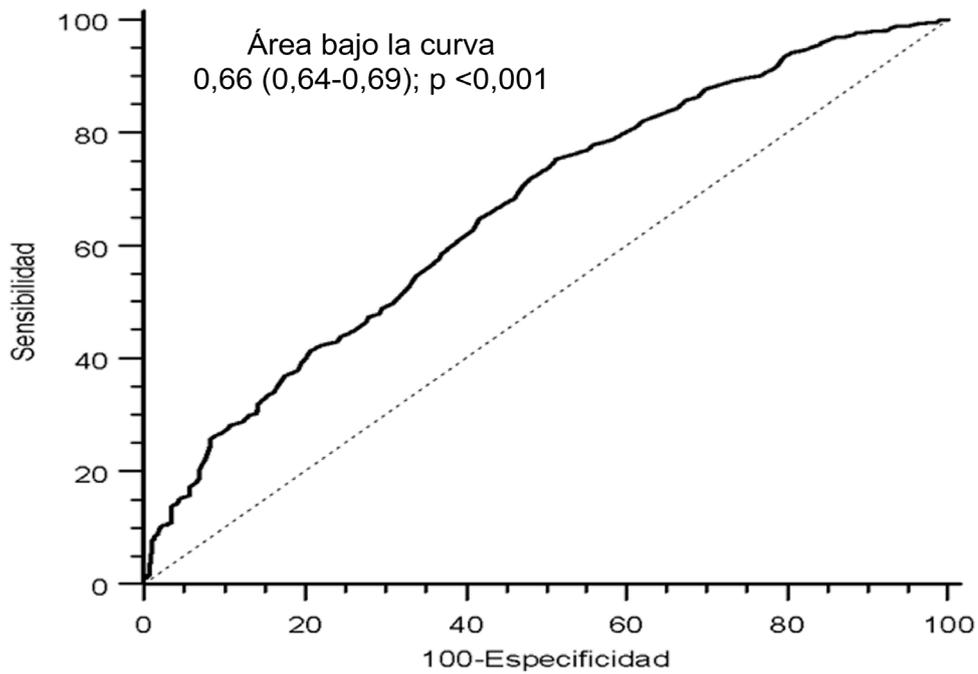


Figura 25. Curva ROC para la predicción de la consecución de objetivos de c-LDL <55 mg/dl en función de los niveles de LDLIH tras el alta.

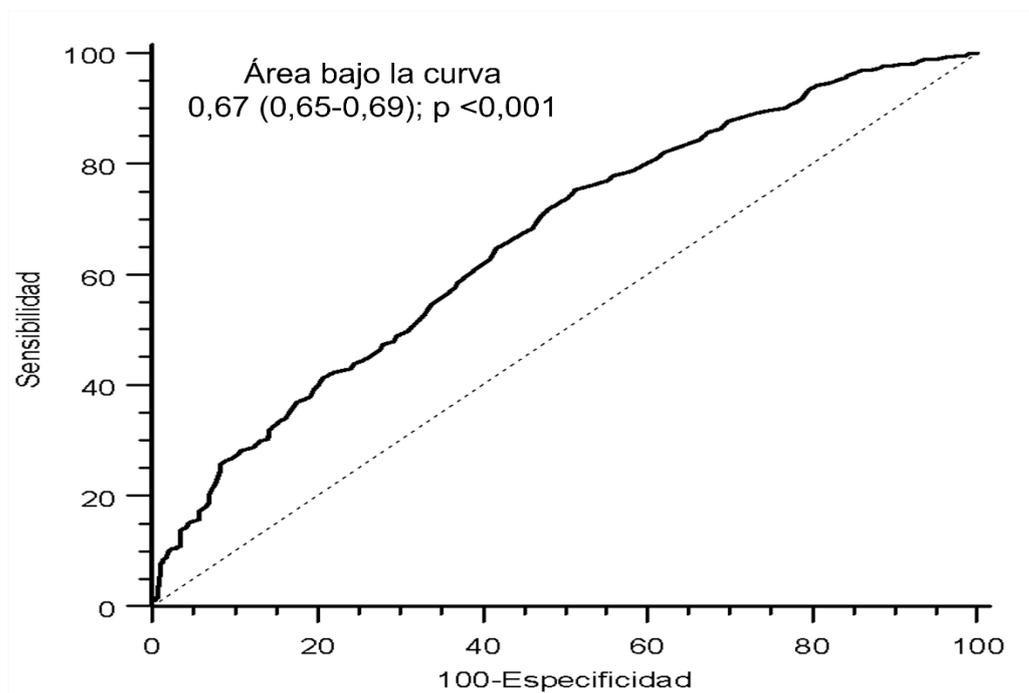


Figura 26. Curva ROC para la predicción de la consecución de objetivos de c-LDL <70 mg/dl en función de los niveles de LDLIH tras el alta.

Las características predictivas del mejor punto de corte obtenido a través de los análisis de curvas ROC y que maximiza el índice de Youden (LDLIH >78 mg/dl) para predecir el no cumplimiento de objetivos de c-LDL <55 mg/dl son las siguientes: sensibilidad de 75% (IC95%: 72-78), especificidad de 49% (IC95%: 44-53), valor predictivo positivo de 71% (IC95%: 67-74) y valor predictivo negativo de 54% (IC95%: 50-59), como se observa en la Tabla 15.

**Tabla 15. Puntos de corte ROC de LDLIH para predecir el no cumplimiento de objetivos de c-LDL <55 mg/dl durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA**

Niveles de LDLIH	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
>55 mg/dl	93 (92-95)	20 (17-24)	66 (63-68)	64 (56-71)
>70 mg/dl	82 (79-85)	38 (34-42)	68 (66-71)	56 (51-61)
>100 mg/dl	47 (44-51)	72 (68-76)	73 (70-77)	45 (42-49)
>130 mg/dl	21 (19-24)	93 (90-95)	83 (78-88)	41 (39-45)

*VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, IC: intervalo de confianza 95%.*

Se realizó lo mismo para el objetivo de c-LDL <70 mg/dl (Tabla 16). En este caso, las características predictivas del mejor punto de corte obtenido a través de los análisis de curvas ROC y que maximiza el índice de Youden (LDLIH >90 mg/dl) fueron las siguientes: sensibilidad de 69% (IC95%: 64-73), especificidad de 58% (IC95%: 55-61), valor predictivo positivo de 49% (IC95%: 45-52) y valor predictivo negativo de 76% (IC95%: 73-80).

**Tabla 16. Puntos de corte ROC de LDLIH para predecir el no cumplimiento de objetivos de c-LDL <70 mg/dl durante el primer año tras el alta hospitalaria por SCA**

Niveles de LDLIH	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
>55 mg/dl	95 (93-97)	16 (14-18)	49 (45-52)	76 (73-80)
>70 mg/dl	86 (83-89)	32 (29-36)	42 (39-45)	80 (75-84)
>100 mg/dl	56 (51-60)	69 (66-72)	51 (47-55)	73 (70-76)
>130 mg/dl	24 (21-28)	89 (87-91)	56 (49-62)	67 (64-70)

*VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, IC: intervalo de confianza 95%.*

---

## **7. DISCUSIÓN**

---



Los beneficios de un estricto control lipídico son ampliamente conocidos y el descenso en las cifras de c-LDL constituye una meta fundamental en prevención cardiovascular. Sin embargo, el grado de consecución de objetivos c-LDL tras un SCA es insuficiente como queda reflejado en múltiples trabajos (104-106), siendo especialmente dificultoso en la actualidad tras la publicación de las últimas guías para el manejo de la dislipemia de la ESC/EAS en 2019 (27) en las que el objetivo de c-LDL ha pasado a ser <55 mg/dl.

En la presente tesis, describimos la evolución temporal de uso de tratamientos hipolipemiantes y del grado de control de c-LDL en una cohorte amplia de pacientes con SCA, seguidos durante un largo periodo de tiempo. Además, mostramos los factores determinantes asociados al uso de agentes hipolipemiantes de alta intensidad y al grado de control de c-LDL durante el seguimiento. Por último, demostramos que los niveles de LDLIH son útiles para predecir el grado de control lipídico durante el primer año del alta hospitalaria tras un SCA.

Previo a la discusión de los resultados más relevantes de esta tesis, nos gustaría resaltar que las características de nuestra población son similares a las de otros registros nacionales e internacionales que incluyen pacientes con SCA, lo que confiere a nuestros resultados cierto grado de validez externa (104,105,121,130).

### **7.1. Evolución en la prescripción del tratamiento hipolipemiante tras el alta hospitalaria por SCA**

Nuestros resultados muestran que un porcentaje elevado de pacientes dados de alta tras un SCA reciben estatinas de alta intensidad. Por otro lado, la prescripción de otros agentes hipolipemiantes como ezetimibe fue baja, aunque con una tendencia al alza en los últimos años, mientras que el uso de inhibidores de la PCSK9 fue prácticamente nulo durante todo el periodo de estudio.

A lo largo del periodo de estudio, observamos importantes cambios en el tratamiento hipolipemiante empleado al alta hospitalaria tras un SCA. Nuestros resultados reflejan que la prescripción de estatinas de alta intensidad aumentó de forma muy significativa a partir del año 2012, manteniéndose invariablemente por encima del 80% e incluso superando el 90% en 2019 y 2020. La evolución del uso de estatinas en nuestra serie es similar a la reportada por otros autores como Rosenson et al (131), quienes describen una tendencia creciente en la prescripción de estatinas de alta intensidad desde el año 2013, pasando del 24,8% en 2011 al 57,5% en 2014.

Afortunadamente, la evolución de uso de estatinas al alta hospitalaria tras un SCA en nuestro entorno, coincide en gran medida con la publicación de Guías de Práctica Clínica y recomendaciones de Sociedades Científicas de reconocido prestigio internacional. Por un lado, en 2011 la ESC/EAS publica la guía para el manejo de la dislipemia (61), en la que se estableció un objetivo de c-LDL <70 mg/dl en pacientes con enfermedad coronaria establecida, apoyando el uso de estatinas como tratamiento de primera elección. Posteriormente, en 2013 la AHA difunde una nueva guía para el manejo de la dislipemia (64), cuyas principales novedades consistieron en el abandono de un objetivo de c-LDL específico, priorizando el uso de estatinas de alta intensidad en sujetos menores de 75 años, hecho que también apoya el cambio en el tipo de estatinas empleadas en nuestro estudio. En los años posteriores aparecieron diversas actualizaciones de las guías europeas, la guía de la AHA de 2018 (63) y unas recomendaciones para mejorar el control lipídico de la Sociedad Española de Cardiología en el año 2020 (27,62,132), en las que se refuerza la importancia en el uso de estatinas de alta intensidad para conseguir los objetivos de c-LDL, sugiriéndose el empleo precoz de combinaciones con otros agentes hipolipemiantes, con el objetivo de alcanzar cifras de c-LDL “cuanto más bajas mejor” y “cuanto antes mejor”. Todo ello justifica el notable incremento objetivado en la prescripción de estatinas de alta intensidad en nuestro centro.

Respecto al tipo de estatina, observamos que hasta 2013 la más frecuentemente utilizada fue atorvastatina 40 mg y posteriormente atorvastatina 80 mg. Estos hallazgos son concordantes con los resultados de otros trabajos publicados (121,133) y probablemente reflejan la evidencia de diversos ensayos clínicos realizados en pacientes con SCA (47,134,135), que demuestran la superioridad de atorvastatina 80 mg frente a estatinas de menor potencia o dosis inferiores, así como la aparición de nuevas guías de práctica clínica y recomendaciones de algunas sociedades científicas (27,62,132).

Tal y como se ha comentado anteriormente, la prescripción de ezetimibe en nuestra población fue baja (6%). Sin embargo, si desglosamos el uso de este agente por años, observamos que hasta 2015 fue utilizado muy escasamente (<3%), desde 2015 a 2018 se incrementó al 5-8% de los pacientes y posteriormente en 2019 y 2020 alcanzó cerca del 20% y 30% de las prescripciones al alta respectivamente. Para entender esta tendencia evolutiva, es importante recordar que en el año 2015 se publicó el estudio IMPROVE-IT (54). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado realizado en pacientes tras un SCA, en el que se demostró que en comparación con el grupo de simvastatina 40 mg en monoterapia, el tratamiento intensivo con la combinación de simvastatina 40 mg y ezetimibe 10 mg reduce de forma significativa los eventos cardiovasculares sin que aumenten los efectos adversos. En este estudio, la tasa de eventos de Kaplan-Meier para el objetivo primario a los 7 años fue del 32,7% en el grupo de simvastatina-ezetimibe, en comparación con el 34,7% en el grupo de simvastatina en monoterapia (diferencia de riesgo absoluto 2%, IC 95%: 0,89-0,99;  $p = 0,016$ ). El impacto de este trabajo provocó cambios en las guías de la ESC/EAS publicadas en 2016 (62) y aunque en ese momento no se modificó el objetivo terapéutico respecto a las guías de 2011, se recomendó una reducción de c-LDL tanto como fuera posible, basándose en la premisa de que el riesgo de eventos cardiovasculares es continuo. Para ello, se respaldó el uso de estatinas de alta intensidad y la adición de ezetimibe o inhibidores de la PCSK9 cuando no se alcanzasen los objetivos, recomendaciones similares a las realizadas en 2018 por la guía de

la AHA (63). No obstante, y como se ha referido más arriba, el aumento más acusado en la prescripción de ezetimibe en nuestro estudio corresponde a los años 2019 y 2020, hecho al que ha podido contribuir la publicación de las últimas guías disponibles de la ESC/EAS sobre el manejo de la dislipemia del año 2019 y a las recomendaciones para mejorar el control lipídico de la Sociedad Española de Cardiología en 2020 (27,132). En ellas, se ha reducido el objetivo de c-LDL hasta <55 mg/dl en prevención secundaria y se proponen recomendaciones específicas sobre el uso precoz de terapias hipolipemiantes combinadas en pacientes con SCA, lo que probablemente haya impulsado a una mayor prescripción de este agente al alta.

Por último, la prescripción de inhibidores de la PCSK9 en nuestros pacientes ha sido anecdótica, permaneciendo por debajo del 1% en todo momento y sin ningún cambio significativo desde su autorización de uso en 2015 para adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria y en 2018 para pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, como es el caso de nuestros pacientes con SCA. Nuestros resultados son similares a los reportados recientemente por Anguita et al (136), en el que sólo un 0,3% de los pacientes que habían tenido un SCA recibieron estos fármacos en 2018. El alto coste económico junto a las condiciones restrictivas del informe de posicionamiento de la Agencia Española de Medicamentos (137–140) y Productos Sanitarios para el uso de estos agentes justifican probablemente su bajo uso, a pesar de los beneficios clínicos demostrados (57,58).

## **7.2. Factores determinantes del uso de estatinas de alta intensidad y ezetimibe tras el alta hospitalaria por SCA**

En nuestra cohorte de pacientes con SCA, las cifras elevadas de c-LDL y el uso previo de agentes hipolipemiantes fueron predictores de uso de estatinas de alta intensidad y ezetimibe, y esto fue así a lo largo de todo el periodo de estudio. Sin embargo,

el antecedente de cardiopatía isquémica se asoció por un lado, a una menor prescripción de estatinas de alta intensidad, y por otro, a un mayor uso de ezetimibe. Otros factores predictores identificados fueron la insuficiencia cardiaca, el tabaquismo y la edad.

Los resultados de esta tesis muestran que los niveles basales elevados de c-LDL son uno de los factores determinantes más importantes para el uso de terapias hipolipemiantes de alta intensidad tras un SCA. Este hallazgo es consistente con los resultados obtenidos en otros estudios (35,141,142), que sugieren que el c-LDL basal es probablemente uno de los condicionantes cruciales para decidir si prescribir estatinas de alta intensidad tras un SCA. A priori, se trata de algo que parece lógico, sin embargo debido a que las Guías de Práctica Clínica (20,21,123,124), recomiendan el uso de estatinas de alta intensidad con independencia de los niveles de c-LDL, este resultado podría no haberse encontrado. En el caso de ezetimibe ocurre algo diferente, ya que su prescripción clásicamente se ha reservado para pacientes intolerantes a estatinas o que no alcanzaban los objetivos de c-LDL a pesar del tratamiento con las mismas. Por otro lado, el documento de consenso recientemente publicado para mejorar el control lipídico de la Sociedad Española de Cardiología (132), aporta recomendaciones específicas para el uso de combinaciones de estatinas con ezetimibe y/o inhibidores de la PCSK9 en función de los niveles basales de c-LDL, tanto en pacientes con SCA, como para enfermedad coronaria crónica, lo que puede haber afectado al creciente uso de este agente durante los últimos años del estudio.

Otro de los hallazgos de ésta tesis es la asociación entre el uso previo de estatinas a dosis elevadas y ezetimibe con la prescripción de estos mismos fármacos al alta hospitalaria. Esto ha sido reportado con anterioridad y probablemente se deba a diversos aspectos entre los que se encuentran la inercia terapéutica y el sesgo de selección, puesto que los pacientes que toman previamente estos tratamientos, tienen una mayor probabilidad de tolerarlos adecuadamente y por tanto, de seguir recibiendo al alta.

Por otra parte, los pacientes que ingresan por SCA con antecedentes de cardiopatía isquémica, representan una población de mayor riesgo de eventos cardiovasculares (143). A menudo son varones, de edad más avanzada, con una prevalencia mayor de factores de riesgo cardiovascular clásicos y otras comorbilidades como el ictus, la enfermedad renal crónica y la vasculopatía periférica. Además, se trata de enfermos en los que es más frecuente la presencia de enfermedad coronaria multivaso, por lo que, no nos debería sorprender que el uso de hipolipemiantes de alta potencia fuese mayor en estos pacientes. Sin embargo, al igual que en otros trabajos (143), observamos lo contrario y la presencia de cardiopatía isquémica previa se asoció a un menor uso de estatinas a dosis altas, lo que representa una oportunidad de mejora en nuestro medio. En contra, nuestra serie muestra que los sujetos con antecedentes de cardiopatía isquémica recibieron de forma más frecuente ezetimibe al alta.

Por último, mencionar que el uso de estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca no ha demostrado beneficio clínico (144), lo que puede haber influido en nuestra práctica clínica a la hora de no emplear dosis elevadas de estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca y SCA. La asociación entre tabaquismo y un mayor uso de estatinas a dosis altas no ha sido previamente reportada y podría justificarse por una percepción de riesgo más elevada en este grupo de pacientes. Finalmente, los sujetos de edad avanzada (>75 años) son un colectivo de pacientes con mayor fragilidad y probabilidad de efectos secundarios, lo que sumado a la percepción de un menor riesgo por parte de algunos profesionales, puede haber contribuido en un menor uso de ezetimibe en ellos.

### **7.3. Grado de control de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA**

En la presente tesis describimos por un lado, la evolución del porcentaje de determinaciones de c-LDL realizadas a lo largo del seguimiento tras el alta por un SCA y por otro, el grado de control lipídico en función de los resultados de dichas

extracciones y de los puntos de corte recomendados por las Guías de Práctica Clínica (27,61,62).

En primer lugar, observamos que existe un porcentaje elevado de pacientes que no se realizan determinaciones de c-LDL durante los primeros meses de seguimiento, si bien durante el primer año la mayoría de pacientes (93%) tiene al menos una determinación. De especial relevancia, es el bajo porcentaje de sujetos con extracciones a las 4-6 semanas tras el alta durante todo el periodo de estudio. Un trabajo recientemente publicado (145) en el que se recogieron datos de 2.887 sujetos que habían presentado un SCA entre los años 2010-2015, mostró también una insuficiente monitorización lipídica, de tal forma que a los 6 y 12 meses tras el alta, el 78% y 54% de los sujetos respectivamente tenían una determinación de c-LDL, resultados que van en contra de lo que actualmente recomiendan las guías. En ellas, se propone una evaluación precoz tras el alta para garantizar la seguridad del tratamiento y adaptar la dosis de hipolipemiantes en caso necesario (27). Esta baja frecuencia de determinaciones lipídicas encontrada en nuestro trabajo, probablemente refleja la ausencia de una unidad específica de rehabilitación cardíaca y/o de un protocolo de seguimiento precoz tras el alta por SCA en nuestro centro. Recientemente, con el objetivo de mejorar la asistencia ambulatoria de estos pacientes, se ha puesto en marcha un programa de rehabilitación en nuestro hospital. Se espera que ésto suponga un cambio significativo, ya que se ha estructurado un seguimiento temprano de estos pacientes.

Respecto a la realización de controles analíticos a largo plazo tras el alta hospitalaria, observamos un aumento progresivo de las determinaciones de c-LDL pasado el primer año de seguimiento, lo que a priori indicaría una sensibilización adecuada entre los médicos de atención primaria que atienden a estos pacientes. Estos resultados contrastan con lo esperado y probablemente ocurra en la práctica clínica. Por un lado, la metodología empleada para el cálculo del grado de control a los 36 y 60 meses podría explicar estos resultados, puesto que utilizamos un intervalo de tiempo de  $1.080 \pm 90$

días; y  $1.800 \pm 90$  días respectivamente. Por otro lado, es posible que las determinaciones de c-LDL se hayan solicitado por médicos de familia u otros especialistas por otro motivo, sin el objetivo de valorar la consecución de objetivos. Existen pocos datos en la literatura acerca de las determinaciones de c-LDL en el seguimiento a largo plazo tras el alta hospitalaria por SCA y nuestros resultados aportan un conocimiento novedoso en este aspecto, siendo el primer registro nacional que aporta datos a 60 meses.

Respecto al grado de control de c-LDL a lo largo de los años, observamos una mejoría llamativa, más acusada en el seguimiento a corto y medio plazo (al mes, 6 y 12 meses) que a largo plazo (36 y 60 meses), advirtiéndose un aumento marcado del porcentaje de pacientes que alcanzan cifras de c-LDL  $<55$  mg/dl y una disminución de la proporción de sujetos con c-LDL  $>100$  mg/dl.

Nuestro estudio muestra datos sobre el grado de control lipídico tras un SCA a lo largo de 10 años, siendo uno de los primeros registros que aporta información con el nuevo punto de corte de c-LDL  $<55$  mg/dl recomendado por las guías de la ESC/EAS de 2019 (27). Los resultados revelan que menos de la mitad de los pacientes (41%) al mes tras el alta consigue alcanzar el objetivo actual, proporción que disminuye discretamente a lo largo de seguimiento a medio y largo plazo (36% a los 36 y 60 meses). Sin embargo, cuando disgregamos los datos en función del año de estudio, observamos que conforme pasan los años, se produce un incremento importante del porcentaje de pacientes con niveles de c-LDL  $<70$  mg/dl, lo que coincide con la intensificación del tratamiento hipolipemiente descrito en apartados anteriores. Así mismo, en el año 2013 y 2018 la AHA basó sus recomendaciones en el uso de estatinas de alta intensidad y en la potencia del tratamiento hipolipemiente empleado al alta (63,64), mientras que en 2016 y 2019 se divulgaron las últimas guías de la ESC/EAS (27,62). En la primera se recomendó el uso de ezetimibe cuando no se alcanzasen los objetivos y en la última, se bajó el punto de corte de c-LDL hasta  $<55$  mg/dl.

A los 6-12 meses tras el alta hospitalaria, el grado de control es superponible a lo que sucede al mes, produciéndose un aumento en el porcentaje de pacientes que alcanza los objetivos lipídicos a lo largo de los años. A largo plazo (36 y 60 meses tras el alta), el grado de consecución de objetivos disminuye progresivamente. A día de hoy, los estudios que analizan el grado de control lipídico tras un SCA con el nuevo punto de corte ( $<55\text{mg/dl}$ ), son limitados. No obstante, un trabajo publicado en 2020 (122), en el que se incluyeron 650 pacientes con un IAM previo, observó que sólo el 8% de los enfermos alcanzaba cifras de c-LDL  $<55\text{ mg/dl}$  en 2013 y el 11,7% en 2018, datos inferiores con respecto a nuestros resultados. El estudio LIPICERES (146) incluyó a 741 pacientes con enfermedad coronaria aguda o crónica entre 2009 y 2015, presentando el 19% cifras de c-LDL  $<50\text{ mg/dl}$ , datos más bajos con respecto a los obtenidos en nuestro trabajo, lo que en parte puede explicarse a la inclusión en LIPICERES de sujetos con cardiopatía isquémica crónica en los que la percepción de riesgo, aunque erróneamente, es inferior.

En relación al grado de control de c-LDL  $<70\text{ mg/dl}$ , punto de corte recomendado por las guías de la ESC/EAS de 2011 y 2016 (61,62), los resultados muestran que al mes tras el alta hospitalaria, el 64% de los sujetos están bien controlados, proporción que prácticamente se mantiene en el seguimiento a medio y largo plazo (62% a los 60 meses). La evolución en la consecución de objetivos a lo largo del periodo muestra que, al mes del alta, el porcentaje de pacientes con cifras de c-LDL  $<70\text{ mg/dl}$  ha aumentado de forma importante, suponiendo el 29% en 2011 y el 80% en 2019. A los 6 y 12 meses tras el alta, también se observa un incremento progresivo en el porcentaje de pacientes que alcanza objetivos a lo largo del periodo de estudio. Por último, en el seguimiento a largo plazo, los resultados son superponibles, si bien el 36% de los sujetos están fuera de rango a los 36 meses en 2017 y el 31% en el seguimiento a 60 meses. En los últimos diez años, coincidiendo con la duración de nuestro estudio, el campo de la dislipemia ha presentado números avances refrendados por la publicación por un lado, de ensayos clínicos de gran impacto como el estudio IMPROVE-IT (54) y por otro, por las diferentes

guías, tanto de la AHA, como de la ESC/EAS, lo que explica el aumento progresivo en el grado de control de c-LDL tras un SCA en nuestro medio.

Si comparamos nuestros resultados con los procedentes de registros internacionales de gran impacto, observamos que en la encuesta EUROASPIRE IV (104) publicada en 2015, el grado de consecución de objetivos fue alarmantemente bajo y de los 8.000 sujetos incluidos con cardiopatía isquémica (al menos 6 meses tras el SCA y/o revascularización percutánea o quirúrgica), el 80% presentó cifras de c-LDL >70 mg/dl, a pesar de que el 87% recibía estatinas, cifras inferiores a las referidas en nuestra tesis. Los resultados que en el año 2019 aportó EUROASPIRE V (105) fueron superiores, aunque sólo el 29% de los pacientes incluidos (n = 8.261) presentaron cifras de c-LDL <70 mg/dl. El estudio Da Vinci (106), con un total de 5.888 sujetos incluidos, analizó la implementación de las guías de la ESC/EAS de 2016 y mediante una revisión posterior también las recomendaciones de las guías de 2019. Publicado en 2020, es uno de los registros más recientes en el que, una vez más, se pone de manifiesto que el grado de control continúa siendo bajo. En este trabajo, sólo el 30% de los pacientes alcanzaron cifras de c-LDL <70 mg/dl y el 18% cifras de c-LDL <55 mg/dl, con una prescripción mayoritaria de estatinas en monoterapia.

En España, el estudio REPAR (121) publicado en 2016 mostró que el 26% de los sujetos incluidos estaban bien controlados, menos de la mitad (45%) recibían estatinas de alta intensidad y el 14% ezetimibe, resultados inferiores con respecto a los obtenidos en nuestro trabajo, aunque en el estudio REPAR los pacientes incluidos presentaban enfermedad coronaria crónica. En 2020, el trabajo liderado por Rodenas et al (122) aporta datos del grado de control con el punto de corte actual (c-LDL <55 mg/dl). En él, sólo el 24,8% de los pacientes que había tenido un IAM en 2013 y el 32% en 2018 estaban bien controlados, datos en concordancia con el estudio EUROASPIRE V o DYSIS II (105,147). Finalmente el análisis realizado por Anguita et al (136) en 6.364 sujetos mostró que durante el año 2018, el 61% de los pacientes alcanzaba el objetivo de c-LDL <70

mg/dl a los 6 meses, proporción que descendía al 56% a los 12 meses tras el SCA, datos inferiores en comparación con nuestro estudio.

Por tanto, esta tesis aporta un conocimiento actualizado del control lipídico real en pacientes con cardiopatía isquémica en nuestro medio, siendo uno de los primeros estudios realizados tras la publicación de los ensayos clínicos con los inhibidores de la PCSK9 y la divulgación en 2019 de las últimas guías de la ESC/EAS para el manejo de las dislipemias. A pesar del aumento del grado de control en los últimos años, y que nuestros resultados son superiores a los obtenidos en otros trabajos publicados, la consecución de objetivos de c-LDL continúa siendo insuficiente para la magnitud del problema.

Las diferencias encontradas entre nuestros resultados y los de otras series podrían deberse a diferentes factores. Por un lado, los pacientes incluidos en este estudio pertenecen a un hospital de tercer nivel y el servicio de Cardiología se hace cargo de todos los ingresos con diagnóstico de SCA, lo que puede haber influido en el uso sistemático de tratamientos hipolipemiantes de alta intensidad. Además, desde hace varios años existe un protocolo de atención intrahospitalaria al SCA, que además de otras medidas, incluye el inicio precoz de estatinas de alta intensidad en el momento del diagnóstico. Por otra parte, el grado de control de c-LDL se ha realizado en base a las determinaciones realizadas en la práctica clínica real y no representa un corte transversal de la población con SCA. Es posible que los pacientes mejor controlados y tratados se realicen de forma más habitual controles analíticos a lo largo del seguimiento, por lo que no podemos descartar cierto sesgo de selección en nuestra muestra. No obstante, a lo largo del estudio la mayoría de pacientes se realizaron al menos una determinación de c-LDL.

En nuestra población, hemos identificado diversos factores asociados a la consecución de objetivos durante el primer año tras el alta para ambos puntos de corte de c-LDL (<55 mg/dl y <70 mg/dl), que deberían considerarse en el diseño de estrategias encaminadas a la mejora del control lipídico en el seguimiento.

Por un lado, el sexo femenino se asoció de forma independiente a valores de c-LDL fuera de control, lo que podría estar en relación con una consciencia de exposición más elevada en varones. Sabemos que el sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica, pero una vez establecida, la probabilidad de eventos recurrentes es similar, no debiéndose realizar distinción en el manejo y tratamiento del SCA en función del sexo. Además, un menor uso de estatinas de alta intensidad en mujeres y una intolerancia superior a las mismas descrita en algunos estudios, son otras razones que pueden justificar las diferencias entre sexos. En este sentido, algunos trabajos publicados muestran resultados dispares, mientras que el estudio DYSIS-España y el realizado por Rodenas et al (118,122), observaron diferencias en cuanto a la consecución de objetivos en función del sexo, otros como LIPICERES, REPAR y un grupo Tailandés (121,146,148), no observaron discapacidad.

En nuestro trabajo, la diabetes mellitus también es un predictor asociado a la consecución de objetivos durante el primer año, lo que podría deberse a que este subgrupo de pacientes con mayor riesgo, a menudo se realiza más extracciones analíticas y son valorados por múltiples especialistas, lo que puede facilitar el ajuste del tratamiento hipolipemiante (147,149,150). Otros trabajos nacionales también han valorado, que la presencia de diabetes mellitus se relaciona con la consecución de objetivos en el seguimiento (121).

Los antecedentes de dislipemia, cardiopatía isquémica y las cifras basales de c-LDL fueron predictores asociados a la no consecución de objetivos lipídicos durante el primer año. Estos enfermos generalmente parten de cifras basales de c-LDL más altas y la mayoría reciben tratamiento con estatinas, lo que hace que, en este conjunto de pacientes sea más difícil la consecución de objetivos, tal y como se ha descrito en otras publicaciones (148).

Finalmente, el tratamiento al alta con estatinas de alta intensidad y ezetimibe fueron predictores asociados a la consecución de objetivos lipídicos durante el primer año, acorde con los datos obtenidos en otros análisis (118,121,148).

En definitiva, estos resultados nos deben alertar de la percepción errónea del riesgo basada en ocasiones en el instinto y no en la evidencia. Los predictores pueden ser útiles en la optimización del tratamiento hipolipemiante en pacientes que hayan presentado un SCA, debiéndose impulsar otros estudios con el objetivo de aclarar las razones de un peor control lipídico en determinados perfiles de pacientes.

#### **7.4. Valor pronóstico de los niveles de LDLIH para predecir la consecución de objetivos de c-LDL tras SCA**

Tal y como se ha comentado con anterioridad, un porcentaje elevado de pacientes con enfermedad coronaria no alcanza los objetivos terapéuticos de c-LDL marcados por las guías de práctica clínica (27). Además, remarcan la importancia del control durante las primeras 4-6 semanas tras el alta hospitalaria por un SCA, ya que cuanto antes se logre, mayor es el beneficio preventivo (151) esperado. Teniendo en cuenta esto último, es fácil entender la relevancia clínica de identificar herramientas capaces de predecir de forma rápida y sencilla qué pacientes van a estar controlados tras el alta hospitalaria.

En la presente tesis, mostramos por primera vez el valor del LDLIH para predecir la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras un SCA. En nuestra población, las determinaciones de LDLIH mostraron una capacidad predictiva moderada, destacando su elevado valor predictivo positivo (LDLIH >130 mg/dl = 83% para predecir la no consecución de c-LDL <55 mg/dl), lo que ayuda a identificar previo al alta hospitalaria, a aquellos pacientes con riesgo elevado de un mal control lipídico durante el seguimiento, y por tanto candidatos a recibir una atención más estrecha y probablemente un tratamiento hipolipemiante inicial de mayor potencia.

En consonancia con esto, recientemente han sido publicadas unas recomendaciones por la Sociedad Española de Cardiología (132) para mejorar el control lipídico en los pacientes con enfermedad coronaria. En concreto, se proponen dos algoritmos

terapéuticos en función del escenario clínico (agudo o crónico). Para los pacientes que han presentado un SCA reciente, se sugiere que en base al tratamiento hipolipemiente previo (estatinas fundamentalmente), las cifras de LDLIH y valorando la capacidad de los diferentes fármacos para reducir el c-LDL, se realicen una serie de sugerencias de modificación del tratamiento al alta, con el objetivo de que la mayoría de pacientes alcancen cuanto antes el grado de control esperado. Así, en sujetos que parten de LDLIH más altos ( $>100$  mg/dl), se recomienda emplear fármacos con eficacia muy elevada (combinación de estatinas de alta intensidad y ezetimibe) o extrema (inhibidores de la PCSK9) de forma precoz. Además, se plantean alternativas terapéuticas en caso de no lograr un control adecuado tras 4-6 semanas.

Además de los niveles de LDLIH, es importante considerar otros factores que pueden influir en la consecución de objetivos de c-LDL durante el seguimiento. Entre ellos, destacan los siguientes: la potencia del tratamiento hipolipemiente prescrito al alta, la inercia terapéutica y la adherencia por parte del paciente.

Respecto a la potencia del tratamiento hipolipemiente al alta, las guías recomiendan el uso de estatinas de alta intensidad en todos los pacientes tras un SCA independientemente de los niveles basales de c-LDL, hasta alcanzar cifras  $<55$  mg/dl (27). En nuestro estudio, el 86% de los sujetos recibieron este agente al alta, por lo que el efecto de este factor sobre la capacidad predictiva del LDLIH debe ser nulo o residual. Además, el c-LDL basal fue un predictor independiente de uso de estatinas de alta intensidad y ezetimibe al alta, lo que también ha sido reportado por otros autores (152).

En cuanto a la inercia terapéutica, cabría esperar que los pacientes con LDLIH más bajos, al estar más próximos a los objetivos de control y partir de tratamientos más potentes, además de ser mayores y con comorbilidades, no vean modificado su tratamiento hipolipemiente al alta. Sin embargo, en nuestra población no hemos obtenido estos hallazgos, puesto que las estatinas de alta intensidad fueron utilizadas con una

frecuencia elevadas para todos los niveles de LDLIH (entre el 85%-91%) y la prescripción de ezetimibe mostró una relación inversa con los niveles de LDLIH, probablemente debido a una percepción más baja de efectos adversos de éste fármaco. Si bien en nuestro estudio estos factores no influyeron en la selección de tratamientos hipolipemiantes al alta, sí podrían tener un impacto negativo en la retirada de los mismos por parte de los facultativos que atienden a estos pacientes en el seguimiento.

Por último, la adherencia terapéutica es una barrera más para la no consecución de objetivos de c-LDL (153). En nuestro estudio, las características relacionadas con niveles bajos de LDLIH (mayor edad y comorbilidades), pueden relacionarse con un riesgo de efectos adversos más altos, especialmente a estatinas y a una mayor polimedición, lo que afecta negativamente al cumplimiento terapéutico.

Sin embargo, consideramos que la presencia de estos factores, no disminuye la capacidad predictiva de los niveles de LDLIH en predecir el grado de control lipídico durante el primer año tras un SCA.

De cara a aplicar nuestros resultados a otros pacientes, es importante saber que las determinaciones de cLDL realizadas en nuestro centro se extrajeron, por protocolo, a la mañana siguiente del ingreso hospitalario. Por otro lado, la mayoría de los pacientes incluidos recibieron atorvastatina 40 mg o 80 mg a su llegada a urgencias, lo que puede afectar a su validez externa. Sin embargo, debido a que el efecto de atorvastatina sobre los niveles de c-LDL requiere de días o semanas (154), no consideramos que esto sea un factor limitante. Además, el hecho de que las determinaciones de LDLIH fueron realizadas como parte de la práctica clínica habitual aumenta el valor de nuestros resultados y los hace fácilmente generalizables, sin que suponga un coste económico añadido.

Desafortunadamente, en nuestra población sólo disponemos de una determinación de LDLIH, por lo que no hemos podido evaluar si las determinaciones seriadas añaden información adicional al LDLIH basal. Así mismo, tampoco hemos analizado

el valor predictivo del LDLIH extraído el día del alta hospitalaria. Futuros estudios que analicen específicamente estos aspectos son necesarios y podrían ayudar a mejorar el grado de control lipídico tras el alta por un SCA.

---

## **8. LIMITACIONES**

---



Una de las principales limitaciones de esta tesis reside en su carácter observacional, lo cual no nos permite establecer relaciones de causalidad, por lo que los resultados deben ser valorados con precaución. Debido al diseño retrospectivo y a que la información del estudio se basó en la revisión de las historias clínicas, algunas de las variables no pudieron ser registradas en todos los pacientes. Por otro lado, el hecho de que se incluyeran pacientes de un único centro hospitalario limita la validez externa de los resultados. No obstante, al tratarse de un registro de práctica clínica real consideramos que su validez en nuestro entorno es elevada.

Tal y como se ha mencionado, los pacientes incluidos en esta tesis pertenecen a un hospital de tercer nivel en el que Cardiología se hace cargo de todos los ingresos por SCA, lo que puede haber influido en el uso sistemático de tratamientos hipolipemiantes de alta intensidad. Además, desde hace unos años en nuestro centro existe un protocolo de atención intrahospitalaria al SCA, que incluye el inicio precoz de estatinas de alta intensidad en el momento del diagnóstico. Por otra parte, el grado de control de c-LDL se ha realizado en base a las determinaciones realizadas en práctica clínica real y no representa un corte transversal de la población con SCA. Es posible que, en los pacientes mejor controlados y tratados se realicen de forma más habitual controles analíticos a lo largo del seguimiento, por lo que no podemos descartar la existencia de un sesgo de selección en nuestra muestra. No obstante, a lo largo del estudio la inmensa mayoría de nuestros pacientes se realizaron al menos una determinación de c-LDL.

En nuestro estudio hemos intentado controlar los factores de confusión a través de la realización de un análisis de regresión de Cox multivariante, pero debido al diseño retrospectivo, siempre queda la posibilidad de que no se hayan considerado todos los factores de confusión posibles.

Mencionar también, que no se tuvo en cuenta la discontinuación de tratamientos ni la modificación de la dosis o del tipo de hipolipemiente en el seguimiento, lo que po-

dría afectar a los resultados de la variable principal de estudio. Aunque una limitación de los estudios retrospectivos suele ser la pérdida de seguimiento de algunos de los pacientes incluidos, en nuestro caso, éstas fueron reducidas. Además, hemos asumido un uso adecuado de los fármacos por parte del paciente, sin recogerse datos específicos sobre el grado de adherencia. No obstante, en la práctica habitual y durante la prescripción del tratamiento, al paciente se le informa sobre la importancia que tiene la continuación del mismo.

Respecto a la capacidad predictiva del LDLIH, es importante resaltar que la mayoría de las determinaciones analíticas se realizaron unas horas después de la administración de atorvastatina 80 mg en urgencias. Dado que el efecto de atorvastatina sobre la reducción de c-LDL aparece desde las primeras horas (155), consideramos que este aspecto puede ser relevante a la hora de aplicar nuestros puntos de corte en otras cohortes de pacientes en las que, las extracciones se realicen previo a la administración de estatinas de alta potencia.

Por último, cabe mencionar que debido a la irrupción de la pandemia COVID-19, decidimos finalizar la inclusión de pacientes en marzo de 2020 con el objetivo de no artefactar nuestros resultados en los últimos años, y dejar para futuros estudios la evaluación que ha supuesto el impacto de la misma sobre los objetivos de este trabajo.

---

## **9. CONCLUSIONES**

---



1. La mayoría de pacientes dados de alta tras un SCA recibieron estatinas de alta potencia, siendo el porcentaje de uso superior al 80% desde el año 2012.

2. La estatina más frecuentemente empleada a lo largo de todo el periodo de estudio fue atorvastatina.

3. El uso de ezetimibe fue bajo, aunque con una tendencia al alza en los últimos años, mientras que la prescripción de inhibidores de la PCSK9 fue prácticamente nula durante todo el periodo de estudio.

4. En nuestra cohorte de pacientes con SCA, las cifras elevadas de c-LDL y el uso previo de agentes hipolipemiantes fueron los principales predictores de uso de estatinas de alta intensidad y ezetimibe, y se mantuvo así durante todo el periodo de estudio. El antecedente de cardiopatía isquémica se asoció por un lado, a una menor prescripción de estatinas de alta intensidad y por otro, a un mayor uso de ezetimibe. Otros factores asociados al uso de estatinas de alta intensidad o ezetimibe fueron la insuficiencia cardiaca, el tabaquismo y la edad.

5. Existe un porcentaje significativo de pacientes que no se realizan determinaciones de c-LDL durante los primeros meses de seguimiento tras un SCA, siendo de especial relevancia el escaso número de sujetos con controles analíticos a las 4-6 semanas tras el alta, lo que se mantiene a lo largo de todo el periodo de estudio.

6. En nuestra población, el grado de control de c-LDL tras el alta hospitalaria por SCA ha mejorado a lo largo del periodo de estudio, tanto en el seguimiento a corto como a medio y largo plazo.

7. Los factores predictores asociados a la consecución de objetivos de c-LDL (<55 mg/dl y <70 mg/dl) durante el primer año tras el alta por SCA fueron el sexo masculino, la diabetes mellitus, la ausencia de antecedentes de dislipemia y cardiopatía isquémica, las cifras bajas de c-LDL y el tratamiento con ezetimibe y con estatinas de alta intensidad al alta.

8. Los niveles de LDLIH mostraron una capacidad de discriminación modesta para predecir la consecución de objetivos de c-LDL durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria; y podrían utilizarse como una herramienta sencilla para identificar aquellos pacientes con un riesgo elevado de un mal control lipídico en la práctica clínica diaria.

---

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet Lond Engl.* 2006;367(9524):1747-57.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143-52.
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 3 de marzo de 2020;141(9):e139-596.
5. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1762-6.
6. López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52(12):1045-56.
7. Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución en los últimos 12 meses en población adulta según sexo y grupo de edad. Población de 15 y más años. [Internet]. INE. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p419/a2011/p01/10/&file=01015.px#!tabs-tabla>.
8. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1978;89(2):157-61.

9. Tasas de mortalidad por causas (lista reducida), sexo y edad. INE. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p417/a2018/10/&file=01004.px&L=0>
10. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(5):522-7.
11. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med*. 2004;117(4):219-27.
12. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-215.
13. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation*. 1999;100(9):988-98.
14. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100(13):1481-92.
15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2004;364(9438):937-52.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9493):1267-78.

17. Lee JMS, Choudhury RP. Prospects for atherosclerosis regression through increase in high-density lipoprotein and other emerging therapeutic targets. *Heart Br Card Soc.* 2007;93(5):559-64.
18. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:3G-12G.
19. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367.
20. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2015;68(12):1125.
21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
22. Latour-Pérez J, Cabello JB. Clinical Significance of Acute Coronary Syndrome with Transient ST-Segment Elevation. *Med Intensiva.* 2011;35(5):267-9.
23. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326(5):310-8.
24. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(10):1161-78.

25. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
26. Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2003;56(10):1001-9.
27. 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(1):111-88.
28. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832-44.
29. Gómez-Coronado Cáceres D. Salida celular y transporte reverso de colesterol. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 2010;22:12-6.
30. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
31. Knopfholz J, Disserol CCD, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, et al. Validation of the friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol*. 2014;2014:261878.
32. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):83-90.
33. Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, et al. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-

- cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis*. 2012;225(1):208-15.
34. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.
  35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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 Lond Engl*. 2010;376(9753):1670-81.
  36. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, 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 Lond Engl*. 2012;380(9841):581-90.
  37. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94.
  38. 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(12):1289-97.
  39. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307(23):2499-506.
  40. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from

- genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
41. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé J-C, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):292-299.e3.
  42. Pedro-Botet J, Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*.2019;31 Suppl 2:16-27.
  43. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet Lond Engl*. 1994;344(8934):1383-9.
  44. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-9.
  45. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*.1998;339(19):1349-57.
  46. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*.2002;360(9326):7-22.
  47. 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(15):1495-504.

48. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-35.
49. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(19):2437-45.
50. Koren MJ, Hunninghake DB, ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1772-9.
51. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355(6):549-59.
52. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J.* 2005;26(9):890-6.
53. Rosenson RS. Statins: can the new generation make an impression? *Expert Opin Emerg Drugs.* 2004;9(2):269-79.
54. 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(25):2387-97.
55. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients

- at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007;99(5):673-80.
56. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2011;377(9784):2181-92.
57. 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(18):1713-22.
58. 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(22):2097-107.
59. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglul SL, Lewis BS, et al. Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(12):1385-91.
60. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10106):1962-71.
61. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-818.

62. 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(39):2999-3058.
63. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209.
64. 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. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
65. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1785-822.
66. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med*. 2014;127(5):364-9.
67. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):659-69.

68. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-85.
69. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
70. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90.
71. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2446-53.
72. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526-39.
73. Phan BAP, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415-27.
74. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-90.

- 
75. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for Type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2014;31(1):2-14.
  76. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
  77. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, et al. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(3):297-304.
  78. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011748.
  79. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1489-99.
  80. Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of atherosclerosis treatment? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(7):491-4.
  81. Cicero AFG, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(8):1023-30.
  82. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1237-45.
  83. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-74.

84. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9500):1849-61.
85. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014;349:g4379.
86. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
87. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*. 2008;101(8A):20B-26B.
88. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-32.
89. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203.
90. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

91. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19.
92. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2013;381(9860):40-6.
93. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(1):467.
94. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2109-22.
95. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-9.
96. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3056-65.
97. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, Ferrari GMD, Vyas A, Baxter CA, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis.* 2017;266:158-66.

98. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 1994;15(10):1300-31.
99. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J.* 1998;19(10):1434-503.
100. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001;22(7):554-72.
101. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet Lond Engl.* 2001;357(9261):995-1001.
102. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2009;16(2):121-37.
103. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9667):929-40.

- 
104. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):636-48.
  105. 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(8):824-35.
  106. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;zwaa047.
  107. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):459-67.
  108. Waters DD, Brotons C, Chiang C-W, Ferrières J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation.* 2009;120(1):28-34.
  109. Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, Chiarella F, Chinaglia A, Lucci D, et al. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the «BLITZ 4 Qualità» campaign for performance measurement and quality improvement. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1(2):143-52.
  110. Guallar E, Banegas JR, Blasco-Colmenares E, Jiménez FJ, Dallongeville J, Halcox JP, et al. Excess risk attributable to traditional cardiovascular risk factors in

- clinical practice settings across Europe - The EURIKA Study. *BMC Public Health*. 2011;11:704.
111. García Ruiz FJ, Marín Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pintó X, Nocea G, Ahumada C, et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 Suppl 3:1-12.
112. Foody JM, Roe MT, Chen AY, Smith SC, Brindis RG, Peterson ED, et al. Lipid management in patients with unstable angina pectoris and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from CRUSADE). *Am J Cardiol*. 2005;95(4):483-5.
113. Elbarouni B, Banihashemi SB, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Wong GC, et al. Temporal patterns of lipid testing and statin therapy in acute coronary syndrome patients (from the Canadian GRACE Experience). *Am J Cardiol*. 2012;109(10):1418-24.
114. Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, et al. [Reduction in 28 days and 6 months of acute myocardial infarction mortality from 1995 to 2005. Data from PRIAMHO I, II and MASCARA registries]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):972-80.
115. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M, et al. [Management of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol) study]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(3):244-52.
116. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):803-16.

117. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Galve E, Lekuona I, de la Guía F, et al. [Clinical features and hospital complications of patients with acute coronary syndromes according to smoking habits]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(10):422-8.
118. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. [Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(4):286-94.
119. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2012;65(6):551-8.
120. Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres Do Rego A, Alvarez-Sala Walther LA. [Prevalence of inappropriate LDL cholesterol levels in patients with coronary disease and/or type 2 diabetes]. *Rev Clin Esp*. 2012;212(10):475-81.
121. 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 Espanola Cardiol Engl Ed*. 2016;69(10):931-8.
122. Ródenas E, Escalona R, Pariggiano I, Oristrell G, Miranda B, Belahnech Y, et al. Individual trends in LDL-C control in patients with previous myocardial infarction. *REC CardioClinics*. 2020;55(1):23-9.
123. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.

124. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
125. Marcovina SM, Gaur VP, Albers JJ. Biological variability of cholesterol, triglyceride, low- and high-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a), and apolipoproteins A-I and B. *Clin Chem*. 1994;40(4):574-8.
126. Smith SJ, Cooper GR, Myers GL, Sampson EJ. Biological variability in concentrations of serum lipids: sources of variation among results from published studies and composite predicted values. *Clin Chem*. 1993;39(6):1012-22.
127. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711.
128. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
129. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.

130. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2015;68(2):98-106.
131. Rosenson RS, Farkouh ME, Mefford M, Bittner V, Brown TM, Taylor B, et al. Trends in Use of High-Intensity Statin Therapy After Myocardial Infarction, 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(22):2696-706.
132. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier Á, Cosín-Sales J, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2020;73(2):161-7.
133. Ribas N, Recasens L, Pérez S, Bazán V, Pedro-Botet J, Ruiz S, et al. A new rational approach to reach LDL-cholesterol concentration objectives after an acute coronary syndrome. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler.* 2019;31(3):93-100.
134. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 2001;357(9256):577-81.
135. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(13):1711-8.
136. Anguita Sánchez M, Gómez Doblaz JJ, Barrios Alonso V. Control of LDL-C levels after an acute coronary syndrome in Spain. Are the available treatments adequately used? *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2021;74(2):194-6.
137. Olry de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sánchez JF, Matas Hoces A, González-Outón J, Alegre Del Rey EJ. Cost-effectiveness and Budget Impact of

- Treatment with Evolocumab Versus Statins and Ezetimibe for Hypercholesterolemia in Spain. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2018;71(12):1027-35.
138. Lekuona I. PCSK9 Inhibitors: From Innovation to Sustainable Clinical Application. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2018;71(12):996-8.
139. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia.
140. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia.
141. Javed U, Deedwania PC, Bhatt DL, Cannon CP, Dai D, Hernandez AF, et al. Use of intensive lipid-lowering therapy in patients hospitalized with acute coronary syndrome: an analysis of 65,396 hospitalizations from 344 hospitals participating in Get With The Guidelines (GWTG). *Am Heart J.* 2010;160(6):1130-6, 1136.e1-3.
142. Elis A, Pereg D, Dicker D, Gevriellov-Yusim N, Goldenberg I, Matetzky S, et al. Temporal trends in the use of high-dose potent statins following acute coronary syndrome in Israel. *Cardiology.* 2014;128(3):266-72.
143. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1163-70.
144. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248-61.
145. Kristensen MS, Green A, Nybo M, Hede SM, Mikkelsen KH, Gislason G, et al. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment after acute coronary syndrome: a Danish population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):336.

- 
146. Gómez-Barrado JJ, Ortiz C, Gómez-Turégano M, Gómez-Turégano P, Garcipérez-de-Vargas FJ, Sánchez-Calderón P. Control lipídico en pacientes con enfermedad coronaria del Área de Salud de Cáceres (España): estudio LIPICERES. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 2017;29(1):13-9.
  147. Ferrières J, Rouyer MV, Lautsch D, Ambegaonkar BM, Horack M, Brudi P, et al. Improvement in achievement of lipid targets in France: Comparison of data from coronary patients in the DYSIS and DYSIS II studies. *Int J Cardiol*. 2016;222:793-4.
  148. Wongsalap Y, Jedsadayamata A. Trends and predictors of high-intensity statin therapy and LDL-C goal achievement among Thai patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2020;75(3):275-81.
  149. 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(18):1966-76.
  150. Eisen A, Cannon CP, Braunwald E, Steen DL, Zhou J, Goodrich EL, et al. Predictors of Nonuse of a High-Potency Statin After an Acute Coronary Syndrome: Insights From the Stabilization of Plaques Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52 (SOLID-TIMI 52) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(1):e004332.
  151. Schiele F, Farnier M, Krempf M, Bruckert E, Ferrières J, French Group. A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(6):532-43.
  152. Nakahashi T, Tada H, Sakata K, Yakuta Y, Tanaka Y, Nomura A, et al. Paradoxical impact of decreased low-density lipoprotein cholesterol level at baseline on the long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2018;33(7):695-705.

153. Blasco M, Pérez-Martínez P, Lahoz C. Decalogue of the Spanish Society of Arteriosclerosis to reduce therapeutic inertia. *Clin E Investig En Arterioscler Publication Of Soc Espanola Arterioscler.* 2017;29(5):218-23.
154. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2358-62.
155. FICHA TECNICA ATORVASTATINA KERN PHARMA 80 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74075/FichaTecnica\\_74075.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74075/FichaTecnica_74075.html).

---

## **11. ANEXOS**

---





*Arrixaca*

Hospital Universitario  
"Virgen de la Arrixaca"

Ctra. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00  
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

### CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 30/03/2021, acta 03/2021 ha evaluado la propuesta de la investigadora **Dra. Antonia María Castillo Navarro** referida al estudio:

**Título:** Tratamiento hipolipemiante y consecución de objetivos LDL colesterol tras el alta hospitalaria en pacientes con Síndrome Coronario Agudo: descripción evolutiva y evaluación de factores predictores

**Código Interno:** 2021-2-15-HCUVA-TD  
**Versión Protocolo Evaluada:** 12/01/2021

**1º.** Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado por la **Dra. Antonia María Castillo Navarro** como investigadora principal en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 30 de marzo de 2021

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

