

Autor/Autora:

Cristina Baldeón Conde

Director/a/es/as:

José Luis Hernández Hernández

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS Y SU ASOCIACIÓN CON LOS HALLAZGOS ANGIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y EVALUACIÓN DEL GRADO DE CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS LIPÍDICOS.

PhD THESIS

ANALYSIS OF THE ALTERATIONS OF LIPID METABOLISM AND THEIR ASSOCIATION WITH ANGIOGRAPHY FINDINGS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND EVALUATION OF LIPID TARGETS ATTAINMENT.



Escuela de **Doctorado**

D. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA, como director de la tesis doctoral:

“ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS Y SU ASOCIACIÓN CON LOS HALLAZGOS ANGIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y EVALUACIÓN DEL GRADO DE CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS LIPÍDICOS”.

CERTIFICA:

Que dicho trabajo ha sido realizado por **Cristina Baldeón Conde** bajo mi dirección, y que reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral al objeto de que pueda optar al grado de Doctora por la Universidad de Cantabria.

Fdo.: Prof. Dr. José Luis Hernández Hernández

Enseñarás a volar, pero no volarán tu vuelo.

Enseñarás a soñar, pero no soñarán tu sueño.

Enseñarás a vivir, pero no vivirán tu vida.

Sin embargo...

*en cada vuelo, en cada vida, en cada sueño,
perdurará siempre la huella del camino enseñado.*

Santa Teresa de Calcuta.

Agradecimientos

En las próximas líneas quiero mostrar mi gratitud a todas las personas que han participado, de una u otra forma, en la consecución de este gran proyecto de mi vida profesional.

En primer lugar, al Dr. José Luis Hernández, por ser ejemplo y guía durante todos estos años, por sus ganas de enseñar, por su generosidad intelectual y personal. Por demostrarme cada día, lo que es la pasión por la medicina. Por inspirar el deseo de superación, lo cual ha despertado en mí una profunda admiración. Por las incontables horas de despacho, probablemente, sin saber el verdadero regalo que han significado todas y cada una de ellas. Gracias por todo.

A los compañeros de Laboratorio, en especial a Armando y Bernardo, al servicio de Cardiología y a la Unidad de Coronarias por su inestimable trabajo, imprescindible para el desarrollo de este trabajo. Y por supuesto, a los pacientes, el verdadero motivo de la elaboración de este proyecto.

A mis compañeros de trabajo, a aquellos que se convirtieron en amigos, y finalmente en mi familia cántabra. A Zaida, a Jorge, a Laura, a Paula Hernández, a todos mis adjuntos y residentes mayores de los que aprendí y a los residentes pequeños, con los que seguí aprendiendo, y en especial, a Paula, Nuria y Raúl, que son como hermanos.

Por último, a mi familia, el verdadero logro de mi vida. A mis padres, mi mayor orgullo, no hay palabras suficientes para expresar mi gratitud por todo su esfuerzo, su amor incondicional y su dedicación a lo largo de la vida para brindarnos lo mejor a todos los que tenemos la suerte de tenerlos cerca. A mi hermana, mi ejemplo en la vida, la que siempre será mi referente en todos los aspectos. Si hoy estoy aquí, es gracias a ella. A mi compañero de vida, Rober, que jamás me pidió nada y eso fue clave para tener la certeza de que lo merecía todo. Y por supuesto, a Gonzalo, nuestra pequeña gran revolución, que ha venido para completarnos. Y al resto de la familia y amigos, por su aliento, confianza y apoyo incondicional durante toda mi vida.

Índice

I	INTRODUCCIÓN.....	13
I.1	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	13
I.2	ATEROESCLEROSIS.....	13
I.3	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	14
	<i>I.3.1 Factores de riesgo clásicos.....</i>	<i>14</i>
	<i>I.3.2 Factores de riesgo emergentes.....</i>	<i>16</i>
	<i>I.3.3 Dislipemia.....</i>	<i>22</i>
	<i>I.3.4 Epidemiología de la dislipemia.....</i>	<i>22</i>
	<i>I.3.5 Partículas de colesterol.....</i>	<i>23</i>
	<i>I.3.6 Objetivos lipídicos.....</i>	<i>26</i>
	<i>I.3.7 Estudio del perfil lipídico por ultracentrifugación</i>	<i>30</i>
	<i>I.3.8 Tratamiento de la dislipemia.....</i>	<i>30</i>
	<i>I.3.9 Riesgo residual.....</i>	<i>36</i>
I.4	SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y DISLIPEMIA.....	38
II	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	41
II.1	JUSTIFICACIÓN	43
II.2	HIPÓTESIS	45
II.3	OBJETIVOS	45
	<i>II.3.1 Objetivos principales.....</i>	<i>45</i>
	<i>II.3.2 Objetivos secundarios.....</i>	<i>46</i>
III	PACIENTES Y MÉTODOS.....	47
III.1	DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	47
III.2	VARIABLES DEL ESTUDIO	47
III.3	DETERMINACIONES DE LABORATORIO.....	48
III.4	ESTUDIO DE ULTRACENTRIFUGACIÓN.	52
III.5	SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES	53
III.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	54
III.7	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	55
IV	RESULTADOS.....	57
IV.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA COHORTE	57
IV.2	ASOCIACIÓN DE DIFERENTES PARÁMETROS DEL METABOLISMO LIPÍDICO CON FRCVE.	58
	<i>IV.2.1 Lipoproteína (a).....</i>	<i>58</i>
	<i>IV.2.2 Homocisteína.....</i>	<i>59</i>
	<i>IV.2.3 Cistatina C.....</i>	<i>61</i>
	<i>IV.2.4 PCR-us.....</i>	<i>62</i>
IV.3	DESCRIPCIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO POR UC	63
IV.4	ASOCIACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO, LOS FRCV CLÁSICOS Y LOS FRCVE CON LA ANGIOGRAFÍA.....	72
	Y LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL SCA.....	72
IV.5	GRADO DE CONSECUCCIÓN DE OBJETIVOS LIPÍDICOS.	75

IV.5.1	Guías ESC/EAS 2016.....	76
IV.5.2	Guías ESC/EAS 2019.....	76
IV.5.3	Grado de consecución del objetivo lipídico en función de los niveles de Lp(a).....	79
IV.5.4	Grado de consecución de objetivos según la afectación angiográfica.....	79
IV.6	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES, LOS FRCVE Y CARACTERÍSTICAS DEL EVENTO EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES OBJETIVO DE LDL AL FINAL DEL SEGUIMIENTO.....	81
IV.7	MANEJO DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRAS UN SCA.....	85
IV.8	RECURRENCIA DEL SCA Y MORTALIDAD EN LA COHORTE.....	85
IV.9	ÍNDICE ATEROGÉNICO DEL PLASMA.....	91
IV.10	RIESGO RESIDUAL.....	93
IV.11	DERIVACIÓN A UNA UNIDAD ESPECIALIZADA.....	95
V	DISCUSIÓN.....	99
V.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA COHORTE.....	99
V.2	ASOCIACIÓN CON DIFERENTES PARÁMETROS DEL METABOLISMO LIPÍDICO Y LOS FRCV Y FRCV EMERGENTES.....	99
V.2.1	Lipoproteína (a).....	99
V.2.2	Homocisteína.....	100
V.2.3	Cistatina C.....	101
V.2.4	PCR-us.....	102
V.3	DESCRIPCIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO MEDIDO POR ULTRACENTRIFUGACIÓN.....	102
V.4	ASOCIACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO, LOS FRCV Y LOS FRCVE CON LA ANGIOGRAFÍA Y LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL SCA.....	104
V.5	GRADO DE CONSECUCIÓN DE OBJETIVOS LIPÍDICOS.....	105
V.5.1	Guías ESC/EAS 2016.....	105
V.5.2	Guías ESC/EAS 2019.....	106
V.5.3	Grado de consecución del objetivo lipídico según la afectación angiográfica.....	107
V.6	MANEJO DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE.....	108
V.7	GRADO DE CONSECUCIÓN DEL OBJETIVO LIPÍDICO EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE LP(A).....	107
V.8	RECURRENCIA DEL SCA Y MORTALIDAD EN LA COHORTE.....	110
V.9	ÍNDICE ATEROGÉNICO DEL PLASMA.....	114
V.10	RIESGO RESIDUAL.....	115
V.11	DERIVACIÓN A UNA UNIDAD ESPECIALIZADA.....	116
V.12	CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS, FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	117
VI	CONCLUSIONES.....	119
VII	BIBLIOGRAFÍA.....	121
VIII	ARTÍCULO.....	138
IX	ANEXOS.....	147

Abreviaturas

<u>Abreviatura</u>	<u>Término</u>
ACVA	Accidente cardiovascular agudo.
AIT	Accidente isquémico transitorio.
Apo	Apolipoproteína.
Apo(a)	Apolipoproteína a.
ApoB	Apolipoproteína B.
DM	Diabetes mellitus.
EAP	Enfermedad arterial periférica.
EC	Enfermedad coronaria.
EAS	Sociedad Europea Aterosclerosis.
ECV	Enfermedad cardiovascular.
EDTA	Ácido etilendiaminotetracético.
ERC	Enfermedad renal crónica.
ESC	Sociedad Europea de Cardiología.
FA	Fibrilación Auricular.
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular clásicos.
FRCVE	Factores de riesgo cardiovascular emergentes.
Guías ESC/EAS 2016	Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) del año 2016.
Guías ESC/EAS 2019	Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) del año 2019.
HbA1c	Hemoglobina glicosilada.
HTA	Hipertensión arterial.
HDL	Colesterol de alta intensidad.
HCY	Homocisteína.
LDL	Colesterol de baja intensidad.
LDLpd	Colesterol LDL pequeño y denso.
Lp(a)	Lipoproteína a.
LPRT	Lipoproteínas ricas en triglicéridos.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del ST.
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.
IAP	Índice aterogénico del plasma.
IC	Insuficiencia cardíaca.
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia.
IMC	Índice de masa corporal.
IPCSK9	Inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

PA	Presión arterial.
PAD	Presión arterial diastólica.
PAS	Presión arterial sistólica.
PCR-us	Proteína C reactiva ultrasensible.
RCV	Riesgo cardiovascular.
RR	Riesgo residual.
SCA	Síndrome coronario agudo.
SCORE	Cálculo sistemático del riesgo.
TG	Triglicéridos..
UC	Unidad coronaria.
VLDL	Colesterol de muy baja densidad.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en Europa y la enfermedad coronaria (EC) continúa siendo la principal causa individual de muerte en la población española desde hace más de 30 años ¹. La ECV tiene un origen multifactorial, pero hoy conocemos que el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un factor causal, y no de riesgo, de enfermedad aterosclerosa. Por tanto, la dislipemia (dislipemia) juega un papel clave en el desarrollo de la ECV ².

I.2 Aterosclerosis.

La aterosclerosis se caracteriza por el depósito de lipoproteínas que transportan apolipoproteína B (ApoB) y colesterol en el espacio subendotelial de las arterias de mediano y grueso calibre y por el desarrollo posterior de fenómenos inflamatorios y proliferativos celulares ³. La elevación del LDL y otras lipoproteínas que contienen ApoB, incluidas las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y la lipoproteína (a) [Lp(a)], están directamente implicados en el desarrollo de la aterosclerosis ⁴. La relación causal del colesterol LDL con la aterosclerosis está ampliamente demostrada. De hecho, existe un fuerte y consistente cuerpo de evidencia derivado de los estudios de aleatorización mendeliana, de cohortes y de los ensayos clínicos aleatorizados, que avalan el hecho de que el LDL no es simplemente un biomarcador de mayor riesgo, sino que es un factor causal, per se, en su fisiopatología y la acumulación de LDL oxidado en el espacio subendotelial es uno de los primeros pasos en el desarrollo de la placa de ateroma. Por ende, la aterosclerosis es considerada como una enfermedad “dependiente del colesterol”, cuyo inicio se relaciona con el depósito de colesterol en la íntima arterial.

I.3 Factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes.

Los factores de riesgo son aquellos signos biológicos o hábitos adquiridos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con una enfermedad concreta. Las características principales de un factor de riesgo son ⁵:

1. Relación independiente y cuantitativa con la enfermedad.
2. Existencia de un mecanismo causal que explique la asociación.
3. La eliminación o reducción del factor resulta en una regresión del proceso y de sus consecuencias clínicas.

La enfermedad cardiovascular es de origen multifactorial y un factor de riesgo debe ser considerado en el contexto de los otros. El riesgo cardiovascular expresa la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular en un determinado período de tiempo, generalmente 5 o 10 años y existen diferentes escalas para estratificación de este riesgo (tablas del estudio de Framingham, el proyecto SCORE, actualmente actualizadas a SCORE2 Y SCORE2-OP) ⁶.

I.3.1 Factores de riesgo clásicos.

En la patogénesis de la ECV se conocen una serie de factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCV), como la presión arterial (PA), la diabetes mellitus (DM), la dislipemia, la obesidad y el tabaquismo⁷.

Presión arterial

La PA elevada es un factor de riesgo para el desarrollo de EC, insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica (EAP), enfermedad renal crónica (ERC) y fibrilación auricular (FA). El riesgo de muerte por síndrome coronario agudo (SCA) o accidente cerebrovascular (ACVA) aumenta linealmente a partir de niveles de PA sistólica (PAS) > 90 mmHg y diastólica (PAD) \geq 75 mmHg ⁸. El beneficio absoluto de reducir la PAS depende del riesgo absoluto y de la reducción absoluta de esta, excepto que los límites más bajos de PAS vienen dados por consideraciones de tolerabilidad y seguridad ⁶. El esquema terapéutico hipotensor está determinado por la categoría de hipertensión (óptima, normal, normal-alta, estadios 1 a 3 e hipertensión sistólica aislada), definida según

los valores promedio de la PA medida en la consulta de forma adecuada, la monitorización ambulatoria de la PA o la PA en el domicilio ⁹.

Tabaquismo

El hábito tabáquico activo es responsable del 50 % de todas las muertes evitables en los sujetos fumadores, y la mitad de ellas se deben a ECV. El riesgo de ECV en los fumadores de menos de 50 años es cinco veces mayor que en los no fumadores ¹⁰. En todo el mundo, después de la PAS elevada, el tabaquismo es el principal factor de riesgo de los años de vida ajustados por discapacidad ¹¹. Además, se ha estudiado que la condición de fumador pasivo también está asociada con un aumento en el riesgo de ECV ¹².

Diabetes mellitus

La DM tipo 1, la tipo 2 y la prediabetes son factores de riesgo independientes de enfermedad vascular arterioesclerótica, aumentando aproximadamente al doble el riesgo, según la población considerada y el control terapéutico ¹³. Además, las mujeres con DM tipo 2 parecen tener un riesgo particularmente mayor de ACVA ¹⁴.

Obesidad

En las últimas décadas, el índice de masa corporal (IMC), calculado como el cociente del peso (en kilogramos) y el cuadrado de la altura (en metros), ha aumentado sustancialmente en todo el mundo tanto en niños, en adolescentes y en adultos ¹⁵. Los estudios de aleatorización mendeliana sugieren una relación lineal entre el IMC y la mortalidad, en los individuos no fumadores, y una relación en forma de J en los fumadores ¹⁶. La mortalidad por todas las causas es más baja si el IMC es de 20 a 25 kg/m² en personas aparentemente sanas, mostrando una relación en forma de J o de U ^{17,18}. Un metaanálisis reciente concluyó que tanto el IMC como la circunferencia de la cintura están asociados de manera similar, fuerte y continua, con la enfermedad vascular arterioesclerótica y la DM tipo 2 ¹⁹.

Sexo

Las pautas de prevención actuales reconocen la importancia de integrar el sexo, el género y la identidad de género, en la evaluación del riesgo vascular y en el manejo clínico de individuos y de poblaciones. Los efectos epigenéticos de las construcciones sociales parecen condicionar la traducción del sexo biológico en la fisiopatología de la enfermedad ²⁰.

Existen aspectos específicos en los que existen diferencias fisiológicas, patológicas y clínicas relacionadas con el sexo y el género. Algunos de los que se han estudiado, incluyen la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, las reacciones adversas a los medicamentos, las tendencias en los factores de riesgo con la presencia de enfermedad arterial arterioesclerótica, su manejo y sus posibles complicaciones, como el SCA ²¹.

1.3.2 Factores de riesgo emergentes.

Recientemente, se han visto implicados también otros FRCV emergentes (FRCVE) como los niveles elevados de Lp(a), la Cistatina C, la homocisteína (Hcy) y la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) en el desarrollo de la ECV. Existen pocos trabajos que estudien la asociación de los parámetros lipídicos y de los FRCVE en pacientes con SCA, con los hallazgos de la coronariografía, por lo que su estudio nos va a permitir analizar el papel que tienen dichos parámetros y los FRCV en la gravedad y en la evolución de estos pacientes ²²⁻²⁹. A continuación, describiremos los factores emergentes de mayor relevancia:

Lipoproteína a

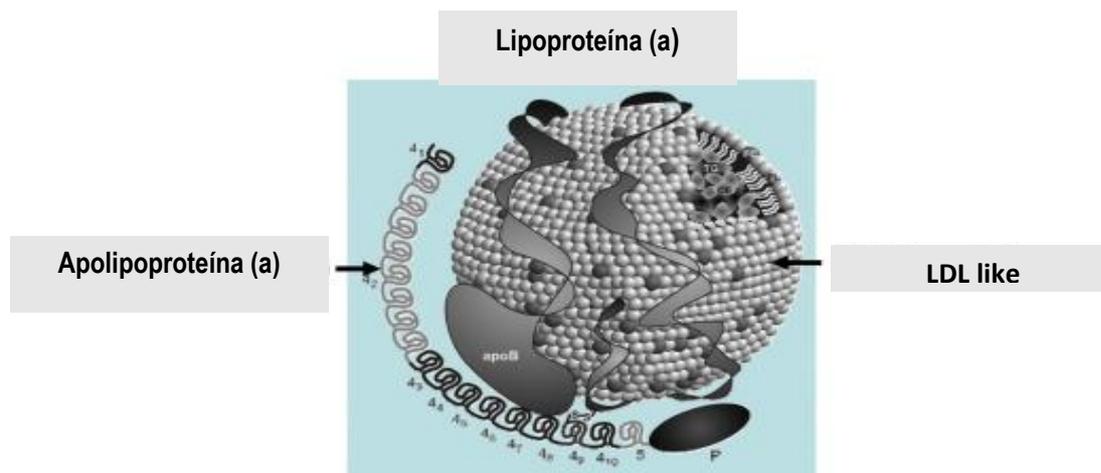
Definición

La Lp(a) es una partícula lipoproteica de síntesis hepática, presente en el plasma y que presenta una gran similitud con la LDL. La diferencia fundamental con esta última es la presencia de una molécula adicional, la apolipoproteína(a) [Apo(a)] que se encuentra unida covalentemente por medio de enlaces disulfuro a la apo B de la LDL, Figura 1 ³⁰.

La Apo(a) tiene una alta homología estructural con el plasminógeno, del que difiere en alguno de los dominios Kringles, claves en la interacción de las proteínas con los factores de la coagulación. La variabilidad en el tamaño de la Apo(a) se debe a variaciones en el locus del gen de la Lp(a), que determina

el número de repeticiones del Kringle IV tipo 2. Además, el número de estas repeticiones se correlaciona inversamente con los niveles plasmáticos de la lipoproteína ²².

Figura 1. Estructura y conformación de la Lipoproteína(a).



La lipoproteína (a) consta de una partícula similar a la LDL a la que se une covalentemente la apolipoproteína (a). Figura adaptada de ref. ^{23,24}.

Lp(a) y síndrome coronario agudo.

La función de la Lp(a) es desconocida, pero parece intervenir en la formación de la placa de ateroma y en el proceso de formación del trombo, ya que está presente en todas las fases del desarrollo de la placa ateromatosa ²⁵. El mecanismo de su aterogenicidad sigue sin estar dilucidado, pero se ha sugerido que pudiera estar relacionado con su semejanza con las partículas LDL, con su capacidad de promover la inflamación, debido a su alto contenido en fosfolípidos oxidados, o con su potencial capacidad antifibrinolítica por la homología de la apo(a) con el plasminógeno ^{26,27}.

Cistatina C

Definición

La cistatina C es una proteína con una concentración plasmática estable y una eliminación exclusivamente renal. Los niveles séricos de cistatina C se han propuesto como un nuevo marcador de la función renal y un predictor del riesgo cardiovascular en sujetos ancianos ^{29,31}.

Cistatina C y síndrome coronario agudo.

En este punto, cabe resaltar un estudio unicéntrico prospectivo llevado a cabo en nuestro país diseñado para evaluar el valor pronóstico de la cistatina C, en 203 pacientes ingresados por un SCA y seguidos una media de 151 días ²⁹. Se realizó una determinación de laboratorio a las 24 h del ingreso, que incluyó creatinina, cistatina C, hemograma, colesterol total y sus fracciones y marcadores de necrosis miocárdica. La tasa de filtrado glomerular se estimó mediante la ecuación MDRD. Se compararon dos grupos según las concentraciones séricas de cistatina C (> 0,95 y < 0,95 mg/l). Se objetivó que los pacientes con niveles de cistatina C > 0,95 mg/l (n=113 (55%)), presentaron una peor evolución hospitalaria, con mayor frecuencia de IC (el 51,3 frente al 13,3%; p = 0,001), y mayor mortalidad hospitalaria (el 17,6 frente al 3,3%; p = 0,001) y durante el seguimiento (el 22 frente al 5,6%; p = 0,001). La cistatina C demostró ser el predictor independiente más potente de complicaciones cardiovasculares (RR = 1,91; IC95%, 1,03-3,53). Además, en un modelo multivariable ajustado por la edad, la fracción de eyección, los niveles de troponina I y la proteína C reactiva ultrasensible, los pacientes con cistatina C > 0,95 y tasa de filtrado glomerular > 60/ml/1,73 m² presentaron una mayor mortalidad hospitalaria (el 10,2 frente al 3,9%; p = 0,001).

Homocisteína

Definición

La Hcy es un aminoácido sulfurado que se origina en el metabolismo de la metionina y se ha descrito como una molécula muy agresiva para el endotelio arterial ³². Numerosos estudios sugieren que el aumento de Hcy plasmática se asocia con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica, que es independiente de otros factores de riesgo convencionales, aunque la

homocisteína interacciona con otros factores aterogénicos, como el tabaco, la PA y la DM ³². La causa principal de aumento de homocisteína plasmática es el déficit de ácido fólico, aunque puede elevarse en el déficit de vitamina B6 y cobalaminas, la insuficiencia renal, el hipotiroidismo y otros procesos ³³.

Homocisteína y síndrome coronario agudo.

La teoría del papel que asume la Hcy en la aparición de la arterioesclerosis se basa en los resultados de experimentación animal, del estudio del efecto Hcy sobre las células, tejidos y en los resultados obtenidos a partir de estudios en individuos y poblaciones humanas de riesgo ³². Hay numerosos trabajos clínicos y epidemiológicos que relacionan la Hcy con la aparición de arterioesclerosis ³⁴.

El incremento en la concentración de Hcy tiene un efecto citotóxico directo sobre las células endoteliales en cultivo, favoreciendo el desarrollo de trombosis y de arterioesclerosis. La evaluación histopatológica de las arterias de animales a los que se había administrado de forma continuada reveló engrosamiento de la íntima, proliferación de células musculares lisas, descamación de la superficie luminal y presencia de macrófagos cargados de lípidos ³². Se ha observado una alteración de la función endotelial valorada mediante eco Doppler en paciente con hiperHcy moderada que mejoraba tras disminuir la concentración de Hcy mediante tratamiento con ácido fólico ³⁵.

La hiperHcy se ha asociado a una disminución de la vida media y a un aumento de adhesividad y agregabilidad plaquetaria³². También se le relaciona con la alteración en la función de diferentes factores de la coagulación, como una disminución de la actividad de la antitrombina sérica y de los factores V y VII, reducción de la actividad de la proteína C y la inhibición selectiva tanto de la unión del activador tisular del plasminógeno a las células endoteliales, como la actividad del que se encuentra unido a estas células. Además, la hiperHcy puede potenciar la actividad del factor Xa, activar el factor V, y alterar la unión de la antitrombina III y la secreción del factor Von Willebrand que favorecen la trombosis ³⁶.

La homocisteína puede promover la oxidación de las LDL, mediante la producción de especies reactivas de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno, y se ha descrito un efecto promotor de la

multiplicación de las células musculares lisas y una disminución de la síntesis de ADN en las células endoteliales ³³.

Tanto los estudios clínicos como los experimentales, sugieren que la homocisteína es la responsable de la predisposición a la arterioesclerosis y a la trombosis que se observa en los pacientes homocisteinúricos e hiperhomocisteinémicos, aunque el mecanismo exacto no se conoce con exactitud ³⁷. Existe una asociación entre la concentración plasmática de homocisteína y la extensión anatómica de la arterioesclerosis, tanto del territorio coronario como carotídeo y de las extremidades inferiores ³⁸. La relación entre los niveles séricos de homocisteína y el riesgo cardiovascular es gradual, continua, y no existe un valor umbral a partir del cual se inicie o desaparezca el riesgo ³². Según los datos de un metaanálisis reciente, por cada 4 $\mu\text{mol/l}$ de aumento en la concentración de homocisteína se produce un aumento del riesgo relativo de EC de un 32% (IC 95%: 1,05-2,65) ³⁹. En términos generales, las personas con hiperhomocisteinemia moderada tienen un riesgo relativo de 1,3 a 5 veces superior de EC, de 2,5 a 5 de enfermedad vascular cerebral y de 2,9 a 5 de arteriopatía de las extremidades inferiores, que las personas con concentraciones normales de este aminoácido ⁴⁰.

Proteína C ultrasensible (PCR-us)

Definición

Entre los nuevos biomarcadores del riesgo de eventos cardiovasculares, la proteína C reactiva detectada mediante técnicas de alta sensibilidad (PCR-us) ha sido uno de los más evaluados ⁴¹. La PCR es una globulina de síntesis hepática que se halla presente en el suero o plasma en niveles inferiores a 1mg/dl⁴². En general, la PCR se eleva en enfermedades infecciosas y en trastornos inflamatorios ⁴³. Las técnicas que, históricamente, han permitido medir los niveles de PCR plasmáticos fueron desarrolladas para su uso en pacientes con procesos infecciosos e inflamatorios, y han tenido un límite inferior de detección en el rango de 3 a 5 mg/dl⁴². Estos valores se encuentran por encima de la concentración observada en la mayoría de los individuos aparentemente sanos y de las pequeñas elevaciones crónicas que podrían encontrarse en sujetos con riesgo cardiovascular aumentado ⁴³. En vista de esta limitación, se han desarrollado técnicas inmunoquímicas modificadas de alta sensibilidad incrementando el poder de

detección, como la nefelometría láser y la inmunoturbidimetría ⁴¹. De este modo, las determinaciones de PCR-us identifican concentraciones en niveles desde 0.15mg/dl. Sin embargo, aún no se encuentra claramente definido el valor límite, por encima del cual la elevación de PCR-us se considera patológica, así como tampoco el impacto que comorbilidades inflamatorias o hepáticas pueden tener sobre el papel de la PCR-us en la estratificación del riesgo de ECV ^{44,45}.

Proteína C ultrasensible y síndrome coronario agudo.

La inflamación vascular sistémica desempeña múltiples funciones desadaptativas que contribuyen a la progresión y desestabilización de la ECV. Estas funciones incluyen, por un lado, impulsar la progresión de la placa de ateroma en la fase clínicamente estable de la enfermedad, incitar a la desestabilización de la placa ateroma y precipitar el SCA; por otra parte, son responsable de la respuesta a la necrosis de cardiomiocitos en el infarto de miocardio. A pesar de la evolución de la comprensión de estos procesos biológicos, la traducción clínica exitosa en terapias efectivas ha resultado un desafío. Hacer realidad la promesa de abordar la inflamación en la prevención y el tratamiento de la ECV probablemente requerirá enfoques más individualizados, ya que el grado de inflamación difiere entre los pacientes. Se ha acumulado una gran cantidad de evidencia que respalda el uso de la PCR-us como medida clínica de la inflamación. La PCR-us se ha propuesto como un factor independiente del riesgo de eventos CV mayores en sujetos sin antecedentes cardiovasculares, y como marcador pronóstico en sujetos con EC crónica o aguda ⁴⁶.

Diversos autores han puesto de manifiesto la relevancia del proceso inflamatorio en la cardiopatía isquémica y como su modulación puede tener efectos beneficiosos en términos de nuevos eventos cardiovasculares y mortalidad relacionada ^{47,48}. Dentro del subgrupo de pacientes con SCA, la evaluación de la capacidad predictiva de la PCR-us sobre el riesgo de nuevos eventos, ha sido un tema de investigación e intenso debate en los últimos años. Los niveles de PCR-us > 2 mg/l al ingreso hospitalario en sujetos con SCA y troponina positiva que recibieron tratamiento invasivo temprano, fueron predictores de un incremento de la mortalidad general a 30 días y al año tras el SCA ⁴⁹. Del mismo modo, un estudio

en 2011 analizó pacientes ingresados por un SCA que fallecieron en el seguimiento a 2 años donde se detectaron niveles de PCR-us significativamente más altos en ellos ⁵⁰.

Por tanto, los niveles séricos elevados de PCR-us, durante el curso de un SCA, se han vinculado a un incremento del riesgo de ECV, pero no está justificado hasta la fecha su uso rutinario durante el curso de estos ⁴¹.

I.3.3 Dislipemia.

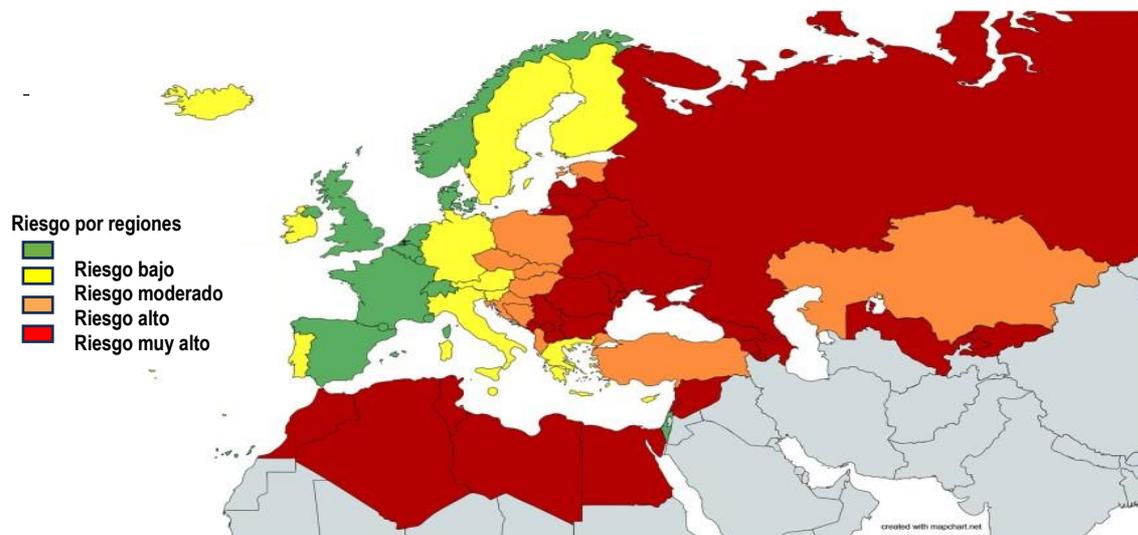
Por dislipemia se entiende cualquier alteración de los niveles de los lípidos plasmáticos, bien por exceso o por defecto⁵¹. Definimos la hiperlipemia como la presencia de concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos (TG) o de ambos simultáneamente, superiores a los valores considerados “normales” para la población general y, por encima de las cuales, es recomendable el inicio de medidas dietéticas y/o farmacológicas ⁵². La dislipemia constituye uno de los factores de riesgo modificables más importantes en la patogénesis de la arteriosclerosis y, por tanto, de la ECV. De hecho, el colesterol LDL es considerado mejor predictor del riesgo coronario que el colesterol total aislado, dado que presenta una relación directa con la morbimortalidad ⁵². Del mismo modo, los niveles plasmáticos de HDL están en relación inversa con el RCV ⁵³. Sin embargo, en la actualidad, no hay una evidencia sólida que apoye que el aumento del HDL mediante el uso de fármacos, como los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, conlleve una reducción del riesgo de ECV ²⁰, de hecho, niveles de HDL extremadamente altos, también indicarían un aumento del riesgo de ECV, porque podrían indicar un HDL “disfuncional” ⁵⁴, definiéndose como la incapacidad de cumplir sus funciones beneficiosas de transporte reverso del colesterol, y convirtiéndose en cambio en lipoproteínas proinflamatorias y proaterogénicas, contribuyendo al proceso de la aterosclerosis.

I.3.4 Epidemiología de la dislipemia.

Los niveles medios de los lípidos séricos y la prevalencia de la dislipemia en España son menores a los observados en los países anglosajones y en los Estados Unidos, siendo la incidencia y la mortalidad por cardiopatía isquémica más baja en nuestro país ²⁰. Dentro del proyecto SCORE2 ⁵⁵ se ha incluido una

ecuación de riesgo modulada por la incidencia de eventos CV de cada país europeo incluido y por la que las puntuaciones de riesgo finales están distribuidas en cuatro zonas, como se puede observar en la Figura 2: Riesgo bajo (en la que se incluye España); moderado; alto y muy alto, mostrando un claro gradiente este-oeste. Dicha paradoja podría deberse, entre otras razones, a un mejor perfil lipídico de la población española (menor índice de colesterol total/HDL), quizá por la influencia de la dieta mediterránea, o por la presencia de otros factores protectores no bien conocidos.⁵⁵

Figura 2. SCORE 2. Zonas de riesgo (ref.²⁰).



Países de bajo riesgo: Bélgica, Dinamarca, España, Francia, Israel, Luxemburgo, Noruega, Suiza, Países Bajos y Reino Unido.
Países de riesgo moderado: Alemania, Austria, Chipre, Eslovenia, Finlandia, Grecia, Irlanda, Islandia, Italia, Malta, Portugal, San Marino y Suecia. *Países de alto riesgo:* Albania, Bosnia y Herzegovina, Croacia, Eslovaquia, Estonia, Hungría, Kazajistán, Polonia, República Checa y Turquía.
Países de muy alto riesgo: Argelia, Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Egipto, Federación de Rusia, Georgia, Kirguistán, Letonia, Líbano, Libia, Lituania, Marruecos, Montenegro, República de Moldavia, Rumanía, Serbia, Siria, Macedonia del Norte, Túnez, Ucrania y Uzbekistán.

1.3.5 Partículas de colesterol.

Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL).

El LDL es un factor causal de aterosclerosis independiente, con un mayor valor predictivo para el desarrollo de cardiopatía isquémica que el colesterol total. De hecho, es el parámetro que se utiliza en las guías de la ESC/EAS para establecer los objetivos de control lipídico, tras el inicio del tratamiento hipolipemiante⁵⁶. Con base en la evidencia científica disponible en la actualidad en la prevención de la

ECV, la tendencia es considerar que los valores más bajos de LDL se asocian con un menor riesgo cardiovascular. Así, un descenso de los niveles de LDL de 30 mg/dl, conlleva una reducción del 30% del riesgo relativo de enfermedad coronaria ⁵⁷. Incluso se ha objetivado una regresión de la placa de ateroma con niveles de LDL de < 70 mg/dl ⁵⁸.

Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL).

El descenso del colesterol HDL está fuertemente relacionado con un incremento en el riesgo de EC. Se ha sugerido que, los pacientes con bajas concentraciones plasmáticas de HDL, tienen un riesgo de cardiopatía isquémica similar al de los pacientes con concentraciones elevadas de LDL ⁵⁹. Los mecanismos por los que las HDL proporcionan protección frente al desarrollo de la aterosclerosis no están bien definidos. Posiblemente, protegen directamente a la pared vascular, mediante el transporte reverso del colesterol desde la pared arterial hasta el hígado. Otros mecanismos protectores implicados han sido la inhibición de la oxidación de las LDL, la inhibición de moléculas de adhesión celular y la producción de prostaciclina con efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria ^{60,61}. Hasta la fecha no se han determinado objetivos específicos para el HDL en las guías clínicas más actualizadas ⁵².

Triglicéridos (TG)

Los niveles séricos de TG, por su parte, han demostrado presentar una correlación positiva y significativa con el desarrollo de cardiopatía isquémica ⁶². Durante muchos años, se ha sugerido que esta asociación se debía a la existencia de una relación inversa con el HDL, ya que es muy frecuente que cuando se elevan TG, el HDL sea bajo. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los triglicéridos constituyen un factor de riesgo coronario independiente, incluso en presencia de concentraciones elevadas de HDL ⁶³. Respecto a los TG, las guías clínicas, al igual que en el caso del HDL tampoco plantean un objetivo concreto, aunque se consideran como deseables, niveles de TG < 150 mg/dl ^{52,64}.

Apolipoproteínas

Apolipoproteína B (ApoB).

La concentración de apolipoproteína B es un buen indicador del número de partículas de VLDL, IDL y de LDL en plasma, lo cual es especialmente importante en caso de altas concentraciones de LDL

^{52,64}. En algunos estudios prospectivos, se ha observado que la ApoB es similar al LDL en términos de predicción del riesgo cardiovascular ^{65,66}, existiendo indicios recientes de que la ApoB, además de ser un marcador de riesgo, podría ser también un objetivo terapéutico. Hasta la publicación de las últimas guías de práctica clínica en 2019, anteriores actualizaciones se habían mostrado conservadoras en este sentido. Es en la última actualización de las guías del año 2019 ⁵², donde se propone tanto la ApoB, como el colesterol no HDL, como objetivos secundarios de tratamiento.

Colesterol no HDL

El colesterol no unido a HDL incluye todas las lipoproteínas aterogénicas (que contienen apoB) y se calcula de manera sencilla restando las cifras de colesterol total de las de HDL. La relación entre el colesterol no HDL y el riesgo de ECV es, al menos, tan fuerte como la relación con el LDL. La concentración de colesterol no HDL proporciona, en esencia, la misma información que una determinación de la concentración plasmática de ApoB. Los niveles de colesterol no HDL se usan en las nuevas tablas de riesgo, SCORE2 Y SCORE2-OP ²⁰.

Índices aterogénicos

En un intento de mejorar la predicción de la enfermedad cardiovascular, se han definido varios índices o cocientes lipoproteicos⁶⁷. Estos índices pueden proporcionar una valiosa información sobre las interacciones clínicas y metabólicas de las distintas fracciones lipídicas. Además, dichos cocientes, reflejo de los principales componentes del metabolismo lipídico, resultan una herramienta sencilla, asequible, muy útil y relativamente independiente del efecto de las estatinas, para detectar a los individuos con mayor riesgo de presentar una enfermedad coronaria ⁶⁸ En este epígrafe se comentará brevemente el índice aterogénico del plasma (IAP).

Índice aterogénico del plasma (IAP).

El IAP se define como la transformación logarítmica del cociente entre la concentración molar de TG y de colesterol HDL ($\log_{10} [TG/HDL]$) ^{67,68}. Este índice muestra el equilibrio entre las fuerzas

lipoproteicas aterogénicas y las protectoras, y presenta una correlación positiva con la tasa de esterificación de las partículas HDL y una correlación inversa con el tamaño de las partículas LDL ⁶⁹. En definitiva, el uso simultáneo de los triglicéridos y del HDL en este cociente refleja las interacciones del metabolismo lipoproteico en su globalidad, y puede ser útil en la predicción de la aterogenicidad del plasma ^{67,68}. Se ha propuesto un valor del IAP > 0,5 como punto de corte indicativo de un mayor riesgo aterogénico ⁶⁷.

I.3.6 Objetivos lipídicos.

Las recomendaciones para prevenir problemas cardiovasculares son diferentes y dependen del riesgo de cada persona o paciente. Por eso las guías de prevención aportan criterios para clasificar a los pacientes según el nivel de riesgo de eventos futuros. La guía de prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología ⁶ recoge 2 grupos de alto o muy alto riesgo, entre los que se encuentran los pacientes incluidos en nuestro estudio:

Grupo de muy alto riesgo: pacientes con enfermedad aterosclerótica: demostrada por manifestaciones clínicas o técnicas de imagen (placas en angiografía, tomografía computarizada o ecograma carotídeo; no se incluye el incremento del grosor íntimo medial).

En los pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular, es primordial tratar los factores de riesgo y alcanzar los objetivos terapéuticos recomendados en las guías de práctica clínica ^{52,64} para evitar el progreso y las futuras manifestaciones de la enfermedad. Se proponen una serie de objetivos lipídicos, basados principalmente en la importancia de disminuir la concentración de LDL para la prevención de la ECV. Hay una importante variabilidad individual en la respuesta del colesterol LDL a la dieta y al tratamiento hipolipemiente, que ha justificado un tipo de enfoque adaptado a cada paciente. La reducción del riesgo CV total debe hacerse de manera individualizada y, para lograrlo, es preciso definir los objetivos terapéuticos. El uso de objetivos también ayuda a mejorar la comunicación entre el paciente y el médico. Hay consenso en que el enfoque basado en objetivos también mejora la adherencia al tratamiento.

Por todos estos motivos, el Grupo de Trabajo europeo ²⁰, mantiene el enfoque basado en objetivos para el control de los lípidos y los objetivos terapéuticos están definidos y adaptados al nivel de riesgo CV total.

También hay evidencias que indican que la reducción del colesterol LDL por debajo de los objetivos establecidos en las guías previas de la EAS/ESC, se asocia con menor tasa de eventos de ECV ^{52,64}. Se ha prestado especial atención a los resultados procedentes de los metaanálisis, que han confirmado una reducción de la incidencia de ECV dependiente de la disminución de los niveles séricos de LDL: a mayor reducción de LDL, mayor reducción del RCV ⁷⁰⁻⁷². No se ha definido, hasta el momento actual, ningún valor de LDL a partir del cual desaparezca el beneficio u ocurran efectos perjudiciales ⁶⁴.

En este sentido, las nuevas Guías de la ESC/EAS 2019 proponen una reducción del colesterol LDL al menos el 50% junto con el objetivo individualizado de LDL en función del grupo de riesgo CV (alto y muy alto). Los objetivos lipídicos forman parte de una estrategia exhaustiva de reducción del riesgo CV que se muestran en la Tabla 1. Es fundamental adoptar una perspectiva de por vida sobre el riesgo cardiovascular, ya que tanto el riesgo como su prevención son procesos dinámicos y continuos que evolucionan con la edad y la acumulación de comorbilidades. Esto significa que, además de trabajar en mejorar el estilo de vida y reducir los factores de riesgo en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) ya establecida y en aquellos con mayor probabilidad de desarrollarla, es esencial motivar a las personas sanas de todas las edades a llevar un estilo de vida saludable. Si se implementara la prevención de la manera sugerida, se podría disminuir significativamente la prevalencia de la ECV. La prevención debe abordarse a nivel de la población general, fomentando hábitos saludables, y a nivel individual, enfocándose en personas con riesgo moderado a alto de ECV o en aquellos que ya padecen la enfermedad, para corregir estilos de vida perjudiciales (como una dieta inadecuada, falta de actividad física y tabaquismo) y optimizar los factores de riesgo.

Tabla 1. *Dianas terapéuticas y objetivos que alcanzar en la prevención de la enfermedad cardiovascular (ref. 52).*

Diana	Objetivo
Tabaco	No exponerse al tabaco en ninguna de sus formas.
Nutrición	Dieta saludable con bajo contenido en grasas saturadas y rica en productos integrales, fruta, verduras y pescado.
Actividad física	3,5-7 h de actividad física moderadamente intensa o 30-60 minutos la mayoría de los días.
Peso corporal	IMC 20-25, perímetro de la cintura <94 cm (varones) 0 <80 cm (mujeres)
Presión arterial	<140/90 mmHg.
LDL colesterol	Riesgo muy alto en prevención primaria o secundaria: Régimen terapéutico para alcanzar una reducción de >50% del valor basal y un objetivo de LDL < 55 mg/dl. Sin tratamiento actual de estatinas: probablemente se requiera un tratamiento hipolipemiante de alta intensidad. Con tratamiento actual hipolipemiante: se requiere un aumento de la intensidad del tratamiento.
Colesterol no HDL	Los objetivos son <85 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo.
ApoB	Los objetivos son <65 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo.
Triglicéridos	No existe un objetivo determinado. Niveles < 150 mg/dl indica menor riesgo.
Diabetes	HbA1c < 7 mmol/mol.

En pacientes con un RCV total muy elevado, el grupo denominado “muy alto riesgo”, se recomienda un objetivo de LDL <55 mg/dl y una reducción de al menos un 50% del valor basal ⁵². Se propone incluso para las personas con ECV que experimentan un segundo evento CV en los 2 años siguientes al primero (no necesariamente en el mismo territorio) a pesar de recibir un tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, se puede considerar un objetivo de LDL <40 mg/dl y una reducción de al menos un 50% del valor basal ⁵².

Para las personas con RCV total alto, el objetivo es conseguir una concentración de LDL <70 mg/dl, y también se debería alcanzar una reducción de al menos un 50% del valor basal. En aquellos con RCV total moderado, el objetivo de LDL es <100 mg/dl. Por último, para las personas con riesgo bajo, se puede considerar un objetivo <116 mg/dl ⁵².

En la Tabla 2 se muestran, de manera esquemática, las recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos de LDL que se debe alcanzar según las guías de práctica clínica de la ESC/EAS del año 2019.

Además, en la guía de prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica del año 2021, se proponen objetivos secundarios de control lipídico para el colesterol no HDL y la ApoB ²⁰.

Cuando se usen estos objetivos secundarios, estas son las recomendaciones:

- Colesterol no HDL <85 mg/dl, <100 mg/dl y <130 mg/dl para personas de riesgo CV total muy alto, alto y moderado, respectivamente.
- ApoB <65 mg/dl, <80 mg/dl y <100 mg/dl para personas de riesgo CV total muy alto, alto y moderado, respectivamente.

Tabla 2. Recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad que se debe alcanzar (ref.⁵²).

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En prevención secundaria, para pacientes con riesgo CV muy alto se recomienda una reducción > 50% del valor basal y un objetivo de LDL <55 mg/dl.	I	A
En prevención primaria, para sujetos con riesgo muy alto, pero sin HF se recomienda una reducción > 50% del valor basal y un objetivo de LDL <55 mg/dl.	I	C
En prevención primaria, para sujetos con HF y riesgo muy alto, se debe considerar una reducción > 50% del valor basal y un objetivo de LDL <55 mg/dl.	Ila	C
Para pacientes con ECVAS que tienen un segundo evento vascular en los 2 años siguientes (no necesariamente del mismo tipo que el primero), mientras toman estatinas a la dosis máxima tolerada, se puede considerar un objetivo de LDL <40 mg/dl.	IIb	B
Para pacientes con riesgo alto, se recomienda una reducción > 50% del valor basal y un objetivo de LDL <70 mg/dl.	I	A
Para sujetos con riesgo moderado, se debe considerar un objetivo de LDL <100mg/dl.	Ila	A
Para personas con riesgo bajo, se puede considerar un objetivo de LDL <116mg/dl.	IIb	A

ECVAS: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar. ^a Clase de recomendación. ^b Nivel de evidencia.

I.3.7 Estudio del perfil lipídico por ultracentrifugación.

El colesterol LDL, está conformado por distintas subclases de partículas que difieren en tamaño, densidad, composición, función metabólica y capacidad aterogénica⁷³. A través de la aplicación de las técnicas de ultracentrifugación sucesiva ⁷⁴, de gradiente de densidad ⁷⁵, y de electroforesis en geles de gradientes ⁷⁶, se han aislado, del plasma de individuos sin patología, varias subclases de LDL ⁷⁷. Éstas han sido clasificadas, en base a su densidad y tamaño de la partícula, en cuatro subclases principales designadas como: LDL tipo I (1,022 – 1,032 g/ml); LDL tipo II (1,032 – 1,038 g/ml); LDL tipo III (1,038 – 1,050 g/ml) y, en casos de hipertrigliceridemia grave se observa una subclase muy pequeña y densa de LDL tipo IV (1,050 – 1,063 g/ml), haciéndose más pequeñas en tamaño con el aumento de su densidad ⁷⁸.

El tamaño de las partículas de LDL humanas presenta una distribución bimodal, que da lugar a dos fenotipos ⁷⁹, uno de LDL pequeñas y densas (LDL –III) y otro de LDL grandes y menos densas (LDL-I y LDL-II). Estos fenotipos fueron denominados patrón A y B. El patrón B, constituido por partículas

pequeñas y densas (LDLpd), menores de 258 de diámetro medido en angstrom (Å); y el patrón A por las LDL mayores a 258 Å de diámetro, como se refleja en la Tabla 3. El patrón A, está presente en sujetos con concentraciones de TG < 44 mg/dl, mientras el patrón B se encuentra en individuos cuya concentración de TG excede los 177mg/dl ⁷⁹.

Tabla 3. Clasificación de las subclases de partículas de LDL colesterol (ref.⁷⁹).

Subclases de LDL	Densidad (g/ml)	Diámetro (Å)	Patrón	Tipo de LDL
I	1025-1032	260-275	A	Grande
II	1032-1038	255-270	A	Grande
III	1038-1050	247-252	B	Pequeña
IV	1050-1063	242-246	B	Pequeña

Factores que determinan el fenotipo de las LDL pequeñas y densas

El predominio de LDLpd (el referido patrón B), está determinado por factores genéticos y no genéticos, entre los que cabe citar los hormonales y los nutricionales como la obesidad abdominal, que pueden influir en la expresión de esta subclase de partículas de LDL ^{80,81}. Respecto a los factores genéticos, el fenotipo de las LDL tiene una heredabilidad que varía entre el 35 y el 45% ⁸². El predominio de las LDLpd se encuentra en algunas alteraciones familiares del metabolismo lipídico asociadas a un incremento del riesgo de enfermedad coronaria prematura, como la hiperlipemia familiar combinada, la disbetalipoproteinemia y la hipoalfalipoproteinemia.

Algunos estudios han demostrado que la prevalencia del fenotipo B es aproximadamente del 30% en hombres adultos; del 5 al 10% en hombres y mujeres jóvenes (<20 años), y del 15 al 25% en mujeres posmenopáusicas⁸³. Estudios de familias con hiperlipemia combinada han revelado que el patrón B está íntimamente ligado a la presencia de concentraciones elevadas de triglicéridos ⁸³. Además, el contenido de grasa y el tipo de ácidos grasos de la dieta pueden modular el diámetro y la densidad de las partículas de

LDL, y pueden influir en la expresión de la dislipemia ⁸⁴. Aunque, históricamente, se ha considerado el aumento de la concentración plasmática de LDL como un factor de riesgo cardiovascular, el tamaño de la LDL emerge como un nuevo e importante factor de riesgo de las ECV ^{78,85}. Aunque el mecanismo no ha sido bien dilucidado, existen evidencias que indican que LDL son más susceptibles de oxidarse e incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular más que las partículas LDL grandes y poco densas⁸⁶.

A lo largo de los años, se han propuesto varias hipótesis para explicar la mayor aterogenicidad de estas partículas de LDL. Una de ellas es la menor afinidad por el receptor de LDL, proponiendo que la subclase de LDL grande y poco densa tiene una mayor afinidad por este receptor celular que la subclase de dislipemia, por lo que es degradada a una mayor velocidad ⁸⁷. Esto podría deberse a la propia conformación de la ApoB100, ubicada en la superficie de la LDL, apoproteína esencial para la unión de las partículas de LDL a su receptor celular. Cuando existe una dislipemia la Apo B posee una conformación que disminuye su afinidad por el receptor de LDL, respecto a las LDL más grandes ⁷³. Por ende, las LDL permanecen en el plasma un mayor período de tiempo, favoreciendo su infiltración endotelial y su modificación estructural ⁸⁸. Una importante manifestación de la heterogeneidad de la partícula LDL, es su variabilidad numérica entre individuos con la misma concentración de colesterol que, en función del número de estas partículas plasmáticas, puede condicionar una diferencia en el RCV interindividual ^{74,77,83}. Así, considerando que cada partícula de LDL contiene una molécula de ApoB, y que las Dislipemia transportan menos colesterol, dos individuos con igual concentración de LDL, pero uno de manera predominante con partículas de dislipemia (patrón B), requiere un 70% más de partículas de LDL para transportar la misma cantidad de colesterol, que una persona con LDL grandes y menos densas (patrón A) ⁸⁹.

Con base en lo anterior, el estudio de las subclases de lipoproteínas puede mejorar la evaluación del riesgo de ECV y las Dislipemia se pueden reconocer como un marcador cardiometabólico, por lo tanto, su detección en el plasma puede ser útil como factor predictivo ⁷³.

Determinación de Dislipemia.

La distribución de las diferentes subfracciones de LDL puede determinarse mediante diferentes técnicas de laboratorio, entre las cuales, las más representativas son la electroforesis en gel de poliacrilamida ⁷⁵ y la ultracentrifugación en gradiente de densidades⁹⁰. Sin embargo, estas técnicas consumen tiempo y no han sido adaptadas para evaluar un número grande de individuos.

La complejidad de los métodos señalados, y la limitación de su uso para determinar LDLpd, ha ocasionado que se estime el riesgo cardiometabólico a través de otras variables como la concentración de triglicéridos, de ApoB y de HDL, proporcionando una aproximación indirecta del patrón B de las partículas de LDL ⁷³. Como se ha señalado, la mayor proporción de dislipemia se observa cuando existe una alta concentración de TG (>177mg/dl) y baja de colesterol HDL (< 40 mg/dl), lo cual permite estimar la presencia de dislipemia mediante el cociente TG/HDL.

I.3.8 Tratamiento de la dislipemia.

El tratamiento de la ECV ha experimentado una creciente mejoría en los últimos años y la supervivencia de los pacientes que sufren un evento CV es alta, aunque presentan un riesgo elevado de recurrencia ²⁰. Dicho tratamiento debe incidir en la modificación del estilo de vida, así como en la identificación y la corrección de las causas de dislipemia secundaria. El objetivo final del tratamiento de las dislipemias es la reducción de la incidencia y de la mortalidad de la ECV.

La importancia, tanto de la prevención primaria como de la prevención secundaria de la ECV, es indiscutible y debe realizarse a diferentes niveles en la población general, mediante la promoción de hábitos de vida saludables, y especialmente, en aquellos sujetos con un muy alto riesgo de sufrir una ECV ^{80,87}. El tratamiento de la dislipemia forma parte del tratamiento del riesgo cardiovascular global de un individuo, en el que se incluyen factores como la edad, el sexo, los antecedentes familiares de ECV precoz, los hábitos de vida, la presencia de otros factores de riesgo...Por tanto, las cifras lipídicas deben interpretarse solo como indicativas, formando parte de un conjunto que debe ser valorado de manera individualizada.

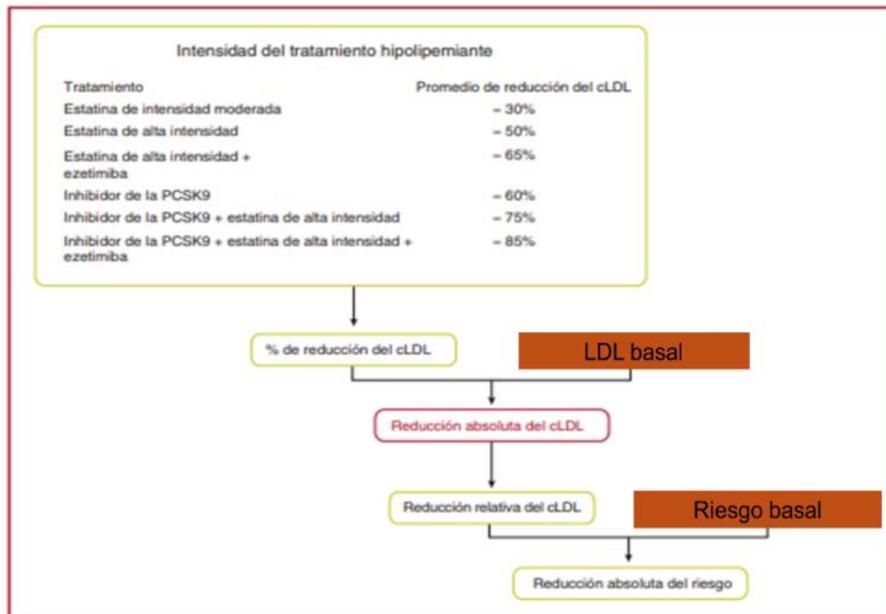
El tratamiento farmacológico de la dislipemia es un tratamiento a largo plazo, y se basa, por un lado, en las concentraciones plasmáticas de lípidos (principalmente de LDL colesterol como un importante factor causal de arterioesclerosis), y por otro, en el cálculo del riesgo cardiovascular absoluto del paciente, proponiendo alcanzar los niveles recomendados por las Guías clínicas vigentes, según el objetivo lipídico del paciente, como se ha mencionado anteriormente ⁵².

Los tratamientos hipolipemiantes disponibles en la actualidad son los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimaA-reductasa (estatinas), los fibratos, los secuestradores de ácidos biliares, inhibidores selectivos de la absorción de colesterol (como ezetimibe y los esteroides vegetales) y los IPCSK9. Además, recientemente se ha aprobado en España el uso del ácido bempedoico, un inhibidor oral de la síntesis de colesterol y próximamente se dispondrá de otras moléculas como el inclisiran, un nuevo ácido ribonucleico pequeño de interferencia, que reduce el LDL en torno a un 50-55% con una administración subcutánea semestral ⁹¹.

Como se ha señalado, la teoría lipídica sostiene que los niveles de colesterol, en concreto los de LDL colesterol, se relacionan con el riesgo de desarrollar aterosclerosis. Por ello, el LDL es el core central del tratamiento de la hipercolesterolemia y se han establecido los objetivos recomendados por las Guías de práctica clínica europeas para tratar a los pacientes en función de su RCV y sus niveles basales de LDL ^{52,64}, utilizando la pauta de tratamiento hipolipemiante necesaria para alcanzar objetivos como podemos ver en la Figura 3. Así, en las Guías de la ESC/EAS de 2016, el objetivo de LDL a alcanzar en pacientes de muy alto riesgo era < 70 mg/dl o una disminución del 50% respecto a la cifra ⁶⁴. La actualización de 2019 ⁵² fue más allá y recomienda un LDL objetivo de <55 mg/dl para pacientes con muy alto riesgo CV y considera incluso un objetivo de <40 mg/dl para pacientes con varios eventos cardiovasculares en los 2 años consecutivos al caso índice a pesar de un tratamiento óptimo con estatinas. Los estudios con iPCSK9 ⁹²⁻⁹⁴ han mostrado que descensos de LDL incluso cercanos a los 10 mg/dl se siguen asociando con una reducción de eventos CV y no presentan efectos adversos graves al menos en los 3-4 años que han durado los estudios pivotales. Por otro lado, existe una importante variabilidad individual en la respuesta del colesterol LDL a la dieta y al tratamiento hipolipemiante, por lo que cada tratamiento ha de individualizarse

en el seguimiento de cada paciente, debiendo evitarse la inercia terapéutica, especialmente en estos pacientes de muy alto riesgo CV.

Figura 3. Beneficios clínicos esperables de los tratamientos hipolipemiantes (ref.⁵²).



Se puede calcular el beneficio clínico esperable de la reducción del colesterol unido a LDL. Se debe seleccionar la intensidad del tratamiento según el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica calculado para esa persona para obtener la reducción proporcional de LDL recomendada. Al multiplicar la reducción proporcional del LDL por la concentración basal de LDL de esa persona, se calcula la reducción absoluta esperable de LDL que es probable que se alcance con ese tratamiento.

Si bien ningún umbral de riesgo es universalmente aplicable, la intensidad del tratamiento debe aumentar con el aumento del riesgo de ECV. Finalmente, es importante tener en cuenta que una considerable proporción de pacientes que reciben tratamiento hipolipemiante no toman la medicación de manera adecuada o no alcanzan los objetivos terapéuticos, lo que tiene consecuencias clínicas y económicas^{95,96}. Identificar la principal causa de fracaso terapéutico en nuestra población es importante de cara a optimizar el manejo de los pacientes con SCA.

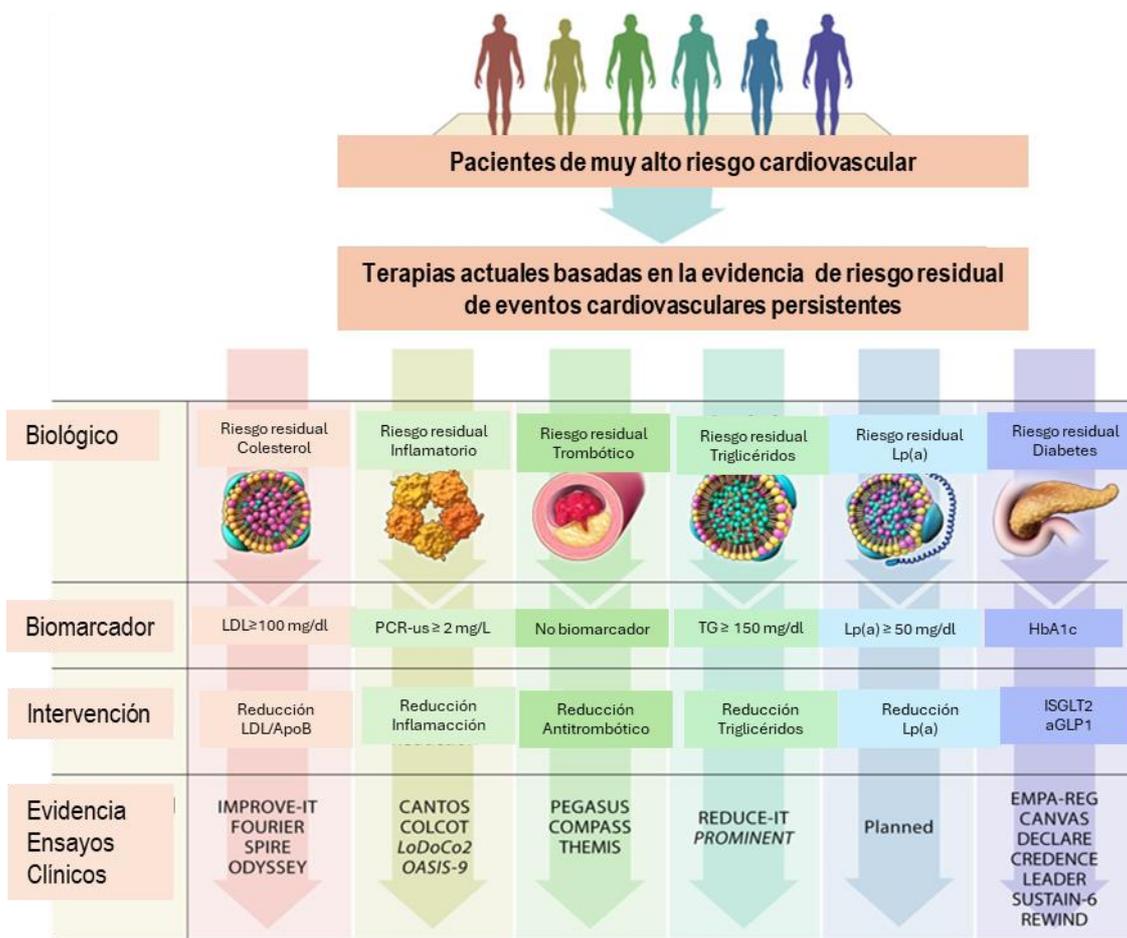
I.3.9 Riesgo residual.

Los niveles plasmáticos de colesterol total en muchas poblaciones ricas en recursos han disminuido de manera significativa en respuesta a intervenciones en el estilo de vida y estrategias farmacológicas dirigidas a reducir el colesterol LDL ⁹⁷⁻¹⁰⁰. Sin embargo, a pesar de estos avances, los eventos cardiovasculares continúan ocurriendo con frecuencia, incluso entre personas con LDL controlado ¹⁰¹. Una vez alcanzados los objetivos terapéuticos, puede persistir un riesgo elevado de progresión de la enfermedad, que se conoce como riesgo residual (RR). Las guías de práctica clínica recomiendan valorar el riesgo residual de los pacientes que ya han alcanzado los objetivos. Para los pacientes con RR elevado, se recomiendan actuaciones orientadas principalmente a mejorar el perfil lipídico y se proponen medidas terapéuticas que pueden disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares.

Existen numerosos factores implicados en el RR cardiovascular como se muestra en la Figura 4, como la enfermedad renal, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la obesidad, el tabaquismo, la inflamación, los trastornos de la coagulación y otros biomarcadores de riesgo emergentes: Lp(a), homocisteína, etc. Todos estos factores pueden ser responsables de parte del RR cardiovascular, en especial en pacientes de alto y muy alto RCV ¹⁰². Por lo tanto, los esfuerzos para abordarlo se han centrado en la disminución inadecuada del LDL, la inflamación sistémica, la Lp(a), la hipertrigliceridemia y la trombosis entre otros mecanismos.

El RR de origen lipídico recae básicamente en la dislipemia aterogénica y la Lp(a). La dislipemia aterogénica que se caracteriza por un incremento de los TG y de las lipoproteínas ricas en TG (LPRT), un descenso del colesterol unido a HDL y la presencia de alteraciones cualitativas de las partículas de LDL. La hipertrigliceridemia (TG > 150 mg/dl) es una entidad con elevada prevalencia, que afecta a cerca de un tercio de los varones y a una cuarta parte de las mujeres europeas ¹⁰³. En la actualidad, la hipertrigliceridemia se considera un factor de riesgo independiente de ECV y en un metaanálisis de estudios en población general, se ha objetivado que un aumento de 89 mg/dl en la concentración de TG se asocia con un incremento del RCV del 12% en los varones y del 37% en las mujeres ¹⁰⁴.

Figura 4. Vías claves en la prevención del RR cardiovascular (ref.102).



Por otra parte, cerca del 90% de los niveles plasmáticos de Lp(a) son fuertemente determinados por la herencia en un solo gen, el gen LPA, por lo que la influencia de las modificaciones del estilo de vida tiene un impacto mínimo en los niveles séricos ¹⁰⁵. Desde el punto de vista fisiopatológico la Lp(a) tiene propiedades protrombóticas, proinflamatorias y proaterogénicas, lo que le confiere un importante papel en el riesgo residual lipídico ³⁰. La base del tratamiento de la enfermedad aterosclerótica la constituye la intervención sobre el estilo de vida, la terapia hipotensora, las estatinas de alta intensidad, los antiagregantes plaquetarios y, en casos seleccionados, los procedimientos de revascularización arterial. Sin embargo, a pesar de estas actuaciones basadas en las más sólidas evidencias científicas, persiste un sustancial riesgo cardiovascular, el denominado riesgo residual, que es particularmente importante en pacientes con enfermedad vascular ¹⁰⁶.

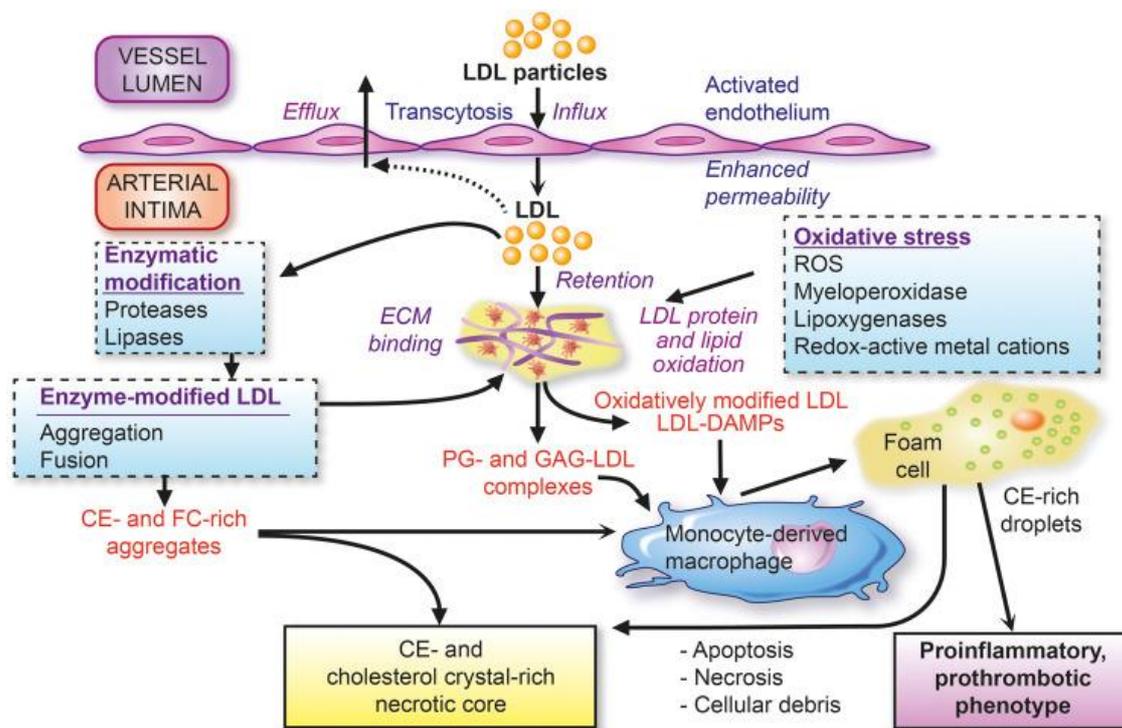
El abordaje del riesgo residual con nuevas estrategias se ha topado con numerosos retos y dificultades, muchas de ellas aún sin solventar. De hecho, hay una ausencia de información relevante sobre qué sujetos se beneficiarían más de la reducción específica de este riesgo residual, y muchos de los nuevos tratamientos disponibles carecen de marcadores subrogados validados para evaluar una respuesta a éstos¹⁰⁷.

I.4 Síndrome coronario agudo y dislipemia.

La hipercolesterolemia desempeña un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis coronaria, favoreciendo el depósito de lípidos y células inflamatorias en la íntima arterial, además de la liberación de mediadores inflamatorios que se producen en el contexto del accidente de placa y de la formación del trombo durante el SCA. Numerosos estudios observacionales han confirmado la existencia de una relación causal entre la hipercolesterolemia y la cardiopatía isquémica, así como el valor predictivo de aquella en el desarrollo de esta¹⁰⁸. En este sentido, el estudio de la cohorte de Framingham demostró una relación lineal e independiente entre los niveles elevados de colesterol total y de LDL y los niveles bajos de HDL, con el riesgo de padecer cardiopatía isquémica¹⁰⁹. La reducción de las cifras de colesterol se asoció significativamente con una disminución de la incidencia y de la mortalidad por cardiopatía isquémica y ECV global, tanto en prevención primaria como en secundaria¹¹⁰.

Como se ha señalado, la elevación del colesterol LDL es el factor causal de la aterosclerosis. Ésta se caracteriza por el depósito de lipoproteínas que transportan apolipoproteína B y colesterol en el espacio subendotelial de las arterias de mediano y grueso calibre y por el desarrollo posterior de fenómenos inflamatorios y proliferativos celulares¹¹¹. Los eventos clave en el inicio de la arterioesclerosis son la retención y acumulación de lipoproteínas ricas en ApoB en la íntima arterial en sitios de predilección para la formación de la placa de ateroma. A medida que aumenta la concentración de LDL, la probabilidad de su acúmulo en la íntima arterial, y con ello el inicio y desarrollo progresivo de la placa aterosclerótica también aumenta de manera dependiente de la dosis¹¹², como podemos ver en la Figura 5.

Figura 5. LDL colesterol como factor causal de la aterosclerosis (ref. ¹¹³).



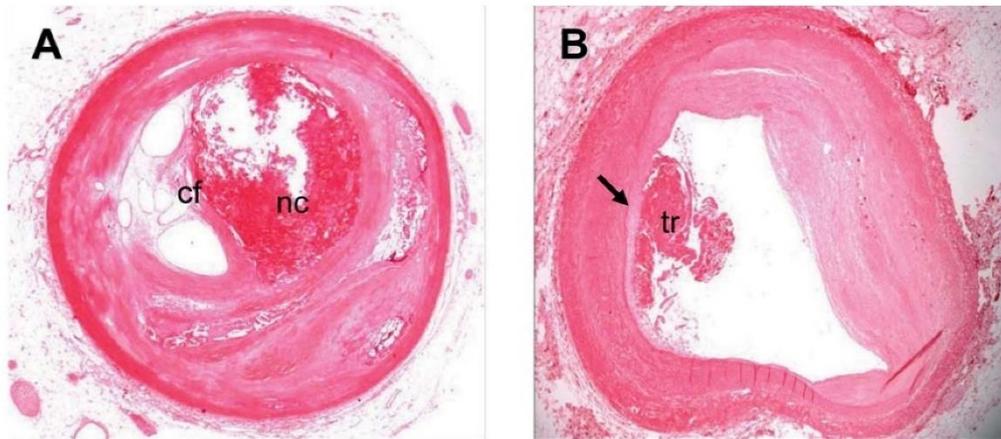
CE: éster de colesterol; DAMPs, patrones moleculares asociados al daño; MEC, matriz extracelular; FC, colesterol libre; GAG, glicosaminoglicanos; PG, proteoglicanos; ROS, especies reactivas de oxígeno.

El punto clave es la acumulación e introducción del LDL colesterol en la íntima arterial, produciéndose un acumulo de colesterol extracelular y una formación de células espumosas por los macrófagos llenas de gotas de éster de colesterol con transformación a un fenotipo inflamatorio y protrombótico. Ambas vías principales favorecen la formación del núcleo necrótico de la placa aterosclerótica que contiene restos celulares, extracelulares y cristales de colesterol derivados del colesterol LDL ¹¹⁴ como se puede observar en la Figura 6.

El infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) se produce por el cierre brusco de una arteria coronaria epicárdica por un trombo oclusivo que, en la mayoría de los casos, se forma sobre una placa de ateroma inestable. Clásicamente se aceptaba que el único mecanismo fisiopatológico era la ruptura de la placa de ateroma y la exposición del material trombótico del core necrótico al torrente sanguíneo, sin embargo, en varios estudios, tanto de autopsias como con imagen intracoronaria, se ha

demostrado que en aproximadamente en un 30-40% de los pacientes la cápsula fibrosa de la placa está intacta, pero con una denudación del endotelio coronario lo que se ha denominado erosión de placa ¹¹⁸

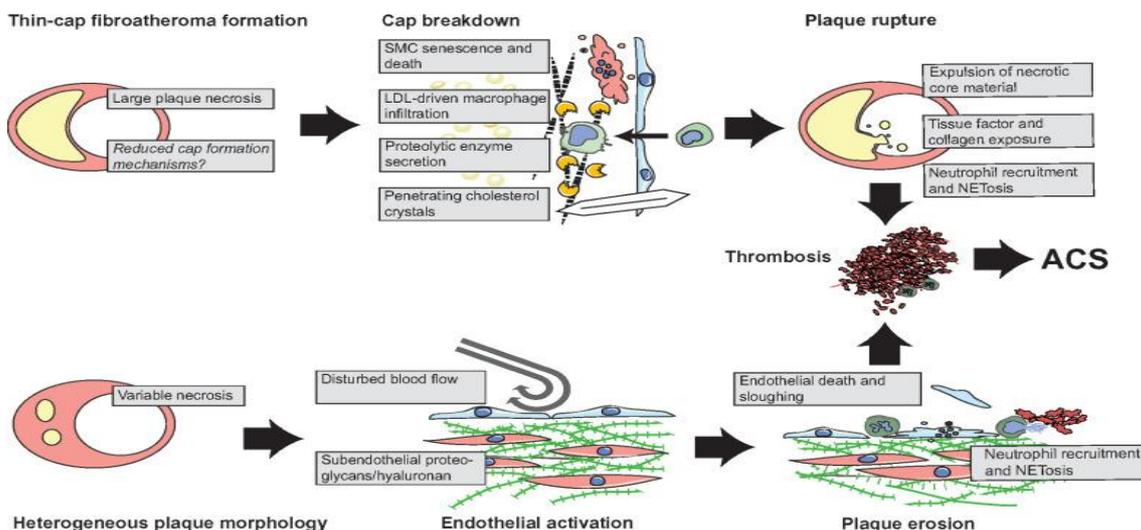
Figura 6. Lesiones diferentes ateroscleróticas de arteria coronaria (ref. ¹¹⁵).



A: placa aterosclerótica compleja vulnerable, con centro necrótico (nc) de gran tamaño y una delgada capa fibrosa (cf). B: placa erosionada con trombo (tr) superpuesto. Tinción de hematoxilina-eosina.

El SCA engloba un conjunto de cuadros clínicos que se manifiestan por isquemia miocárdica aguda. Se debe a la oclusión parcial o total de una arteria coronaria como consecuencia, generalmente, de la rotura de una placa aterosclerótica (el llamado “accidente de placa”) con la posterior formación de un trombo, además de la liberación de mediadores inflamatorios ^{116,117}. El proceso lo podemos ver reflejado en la Figura 7.

Figura 7. Mecanismos propuestos de ruptura de placa y erosión de placa (ref. ¹¹³).



II JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Estudios observacionales y registros recientes, como el EUROASPIRE II ¹¹⁹, realizado en 15 países europeos, mostró que el 39% de los pacientes con enfermedad coronaria no estaban recibiendo ninguna terapia hipolipemiente alguna, y que el 49% de los pacientes tratados no alcanzaban los objetivos terapéuticos establecidos por las guías de práctica clínica. En el estudio EUROASPIRE III ¹²⁰, en el que se llevó a cabo una revisión de 13.935 historias clínicas y una entrevista a 8.966 pacientes de 22 países europeos, se concluyó que el manejo de los niveles de los lípidos plasmáticos era mucho mejor que en el estudio previo, seguramente debido al uso generalizado de estatinas. En consecuencia, la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos para el colesterol total (<170 mg/dl) fue del 54% y para el LDL (<96 mg/dl), del 53%, según las recomendaciones vigentes en el momento de la realización del estudio. Sin embargo, según las guías europeas de prevención de la ECV, casi la mitad de los pacientes con dislipemia continuaban estando por encima de los objetivos de control recomendados ²⁰.

Respecto a la prevención secundaria, el estudio REACH ¹²¹, en el que se analizaron 67.888 pacientes mayores de 45 años con aterotrombosis (definida como enfermedad coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica, o la presencia de 3 o más factores de riesgo cardiovascular), procedentes de 44 países europeos, reveló que solamente el 45% de los pacientes tenían un buen control de la dislipemia.

En el estudio EUROASPIRE IV ¹²², los objetivos fueron determinar si las directrices de las Sociedades Europeas Conjuntas sobre prevención cardiovascular se estaban siguiendo en la práctica clínica diaria en prevención secundaria y describir el estilo de vida, los factores de riesgo y el manejo terapéutico de los pacientes coronarios en Europa. Fue un estudio transversal realizado en 78 centros de 24 países europeos en el que se incluyeron pacientes de menos de 80 años y con enfermedad coronaria documentada, que se sometieron o bien a un bypass coronario, a una intervención coronaria percutánea o presentaron un SCA. Se identificaron a partir de los registros hospitalarios y se entrevistaron y examinaron

en los 6 meses posteriores. Se revisaron un total de 16.426 historias clínicas y se entrevistó a 7.998 pacientes (24,4% mujeres). La gran mayoría de los pacientes coronarios no alcanzaban los estándares propuestos en las guías para la prevención secundaria, existiendo una alta prevalencia de tabaquismo activo, de dietas poco saludables, de inactividad física y, en consecuencia, la mayoría de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad, con una alta prevalencia de diabetes. El control de los factores de riesgo se mostró inadecuado, a pesar del alto porcentaje de uso de tratamientos hipolipemiantes, aunque con grandes variaciones en la práctica clínica, en prevención secundaria, entre los centros participantes. Menos de la mitad de los pacientes coronarios accedieron a programas de prevención y de rehabilitación cardíaca.

Un estudio relevante para el desarrollo de la base de nuestra investigación es el estudio EUROASPIRE V ^{96,123}, en prevención secundaria. Uno de los objetivos de la encuesta ESC-EORP EUROASPIRE V fue determinar el grado de implantación de las recomendaciones de las guías europeas sobre el manejo de las dislipidemias en pacientes coronarios. Se recogió información de un total de 7824 pacientes de 130 centros en 27 países y se realizó una visita al menos 6 meses después de la hospitalización por un evento coronario. Todas las determinaciones lipídicas se realizaron en un laboratorio central. Se utilizaron métodos estandarizados por técnicos capacitados para recopilación de información de las historias clínicas y en la visita posterior. Los pacientes se dividieron en tres grupos: los que recibían tratamiento hipolipemiante de alta intensidad, de intensidad moderada o baja y aquellos sin ningún tratamiento hipolipemiante.

Los resultados de la encuesta EUROASPIRE V demostraron que la mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria tenían un manejo subóptimo del colesterol LDL. En el momento de la visita, casi la mitad de los pacientes recibían tratamiento hipolipemiante de alta intensidad. Entre el alta hospitalaria y la visita, éste se había reducido en intensidad o interrumpido en el 20,8% de los pacientes y se había iniciado o aumentado en intensidad en el 11,7%. En aquellos que habían interrumpido el tratamiento o habían reducido la intensidad, la intolerancia a la medicación hipolipemiante y el consejo de su médico se informaron como el hecho causal en el 15,8 y el 36,8% de los casos, respectivamente. El control del LDL fue mejor en los que recibieron tratamiento hipolipemiante de alta intensidad en comparación con los que recibieron el de intensidad baja o moderada. El control del LDL fue mejor en hombres que en mujeres y en

pacientes con diabetes auto informada.

Finalmente, un estudio publicado en el año 2020, el estudio DA VINCI ⁹⁵, analizó la implementación de las guías ESC/EAS de 2016 ⁶⁴ en la práctica clínica diaria y, mediante un análisis posterior, también revisó la implementación de la actualización de las guías de 2019 ⁵². El trabajo se llevó a cabo en 5.888 pacientes adultos de 18 países europeos en tratamiento con hipolipemiantes, tanto en prevención primaria como en secundaria.

En líneas generales, el estudio DA VINCI reflejó que el manejo de la dislipemia continúa siendo subóptimo: solo el 33% de los pacientes alcanzaba los nuevos niveles objetivo de LDL colesterol recomendados en la guía ESC/EAS 2019, siendo aún menor el grado de consecución de los objetivos para pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto.

De igual modo, estudios más recientes como SANTORINI o HEARTBEAT, han seguido poniendo de manifiesto el manejo subóptimo en práctica clínica real.

II.1 Justificación.

La ECV es la causa principal de mortalidad en nuestro país y la hipercolesterolemia desempeña un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis coronaria. Como ya se ha señalado, recientes estudios en este campo señalan que la elevación del colesterol LDL es la causa de la aterosclerosis ^{111,124}. También es bien conocido que la reducción de 39 mg/dl en los niveles de LDL colesterol se asocia con un descenso de eventos cardiovasculares mayores del 23% y que a partir de cifras por debajo de 70 mg/dl se produce una regresión de la placa de ateroma en estudios con ultrasonidos intracoronarios ^{58,94}. Por ello, la importancia de la prevención de la ECV es indiscutible y debe realizarse a diferentes niveles en la población, y principalmente en aquellos pacientes de muy alto riesgo que, de acuerdo con los grandes estudios epidemiológicos europeos, presentan un grado de control lipídico subóptimo a pesar de recibir tratamiento hipolipemiante ^{95,96}.

La cardiopatía isquémica es una enfermedad muy prevalente por lo que su estudio siempre es de interés, dadas sus implicaciones para el sistema de salud. Además, nuestro trabajo se ha realizado en una Comunidad Autónoma uniprovincial que es un ámbito muy propicio para un estudio epidemiológico de este tipo, dado que nos ha permitido estudiar a toda la población de Cantabria con los criterios de inclusión especificados (ya que solo existe una unidad de cardiología de pacientes críticos en la Comunidad). Hemos analizado un número amplio de pacientes con SCA con la intención de reforzar la idea de que las alteraciones lipídicas juegan un claro papel en la génesis y en la gravedad de la cardiopatía isquémica, con un gran margen de mejora en la consecución de los objetivos lipídicos en la prevención primaria y en la secundaria de dicha enfermedad.

Con base en lo anterior, hemos propuesto un trabajo enmarcado dentro de un estudio de cohortes retrospectivo unicéntrico no intervencionista, que incluyó a los pacientes ingresados por un SCA (SCACEST, SCASEST o AI), en la Unidad Coronaria (UC) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Existen pocos trabajos que estudien la asociación entre de los parámetros lipídicos y de los FRCVE en pacientes con SCA y con los hallazgos de la coronariografía, por lo que su estudio nos permitirá analizar el papel que tienen dichos parámetros y FRCV en la gravedad y en la evolución de estos pacientes. Además, hay muy pocos datos sobre el grado de cumplimiento de los objetivos de LDL colesterol en pacientes con SCA respecto a la nueva clasificación de muy alto RCV de las guías ESC/EAS de 2019. Es por ello de máxima importancia identificar cual es el esquema de tratamiento y si estos objetivos más ambiciosos que proponen las nuevas guías se cumplen y en qué porcentaje. Todo ello de cara a poder implementar las mejores estrategias de control lipídico de estos pacientes, que son los de mayor riesgo de presentar nuevos eventos CV y una mayor mortalidad CV. Por tanto, nuestro trabajo tiene una clara vertiente traslacional y pensamos que el análisis detallado de sus resultados contribuirá a la mejora de la atención de nuestros pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.

La derivación a Unidades o consultas especializadas de Lípidos, como la que disponemos en nuestro centro, puede ayudar a mejorar el control de estos pacientes de riesgo “extremo” mediante un

manejo multidisciplinario, colaborando de forma estrecha con el Servicio de Cardiología y los equipos de Atención Primaria.

II.2 Hipótesis.

La hipótesis de partida de nuestro trabajo es doble:

1. Un paciente con mayor afectación del árbol coronario tendrá un peor perfil de factores de riesgo clásicos y emergentes, así como un perfil lipídico más desfavorable.
2. El cumplimiento de los objetivos recomendados por las Guías de práctica clínica actuales en pacientes de muy alto riesgo es bajo en pacientes con SCA (lo estimamos en menos del 30-35%).

II.3 Objetivos.

II.3.1 Objetivos principales.

1. Describir las características demográficas y los FRCV de los pacientes ingresados en la Unidad Coronaria (UC) del HUMV por un SCA y analizar su relación con distintos parámetros del metabolismo lipídico y con otros FRCVE.
2. Descripción del perfil lipídico de los pacientes tras un SCA medido por ultracentrifugación.
3. Analizar la posible asociación del perfil lipídico y de los FRCVE y su relación con la afectación por angiografía de las arterias coronarias y la evolución clínica del SCA.
4. Comprobar el grado de consecución de objetivos lipídico, tras un amplio periodo de seguimiento tras el SCA, así como la adecuación, grado de cumplimiento e intensificación del tratamiento hipolipemiente en la práctica clínica habitual tras el evento coronario.

II.3.2 Objetivos secundarios.

1. Conocer el manejo de la dislipemia en los pacientes de muy alto riesgo CV, el porcentaje de derivación a unidades especializadas, y el porcentaje de cumplimiento de los nuevos objetivos de reducción del LDL colesterol (< 55 mg/dl), en condiciones de práctica clínica real.
2. Analizar el grado de control lipídico en pacientes con elevación de Lp(a) (>50 mg/dl) en comparación con el grupo de pacientes con niveles de Lp(a) normales.
3. Describir el porcentaje de recurrencia de eventos CV durante el periodo de seguimiento y su relación con el grado de control lipídico.

III PACIENTES Y MÉTODOS

III.1 Diseño del estudio y selección de los pacientes.

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo unicéntrico no intervencionista, que incluyó a los pacientes ingresados por un SCA (IAMCEST e infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST), en la UC del HUMV de Santander (Cantabria). Se seleccionaron todos los pacientes con dichos diagnósticos en el informe de alta de la UC, identificados a través de la base de datos informatizada del Servicio de Admisión y Documentación clínica del hospital. La UC sirve de referencia a toda la población de la Comunidad Autónoma de Cantabria (582.905 habitantes). El periodo de inclusión se extendió desde el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2015. Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio a los 24 meses y se recogieron los datos clínicos y los resultados del último perfil lipídico más próximo al final del periodo de estudio (marzo de 2022). Se excluyeron los pacientes que no pertenecían a la comunidad autónoma de Cantabria o aquellos que estuvieran incluidos en algún ensayo clínico en el momento del SCA.

III.2 Variables del estudio.

Las variables demográficas y de exploración física y de estudios de imagen se recogieron de la historia clínica informatizada.

1. Variables demográficas: edad, género.
2. Variables antropométricas: peso, talla, obesidad.
3. Variables clínicas: obesidad, hábito de fumar, historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, historia personal de cardiopatía isquémica, y otras comorbilidades como hipertensión (HTA), DM tipo 2, enfermedad renal crónica (ERC), ACVA (ACVA de tipo isquémico, de tipo hemorrágico, accidente isquémico transitorio, estenosis carotídea), EAP, enfermedad

pulmonar (criterios clínicos de bronquitis crónica, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica tipo enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica tipo bronquitis crónica), enfermedad hepática e hiperuricemia.

4. Variables de evento principal y pruebas de imagen: tipo de SCA, realización de ACTP, colocación de STENT, número y tipo, lesiones tratadas y necesidad de cirugía de revascularización.
5. Variables de tratamiento: tratamiento hipolipemiante e hipotensor en el momento del ingreso, tratamiento antiagregante, antihipertensivo e hipolipemiante instaurado al alta.

III.3 Determinaciones de laboratorio.

Las muestras biológicas de sangre para la obtención de plasma- ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y suero fueron extraídas a cada uno de los pacientes por el personal de la UC del servicio de Cardiología del HUMV en las primeras 24 horas tras el ingreso por un SCA. Se extrajo un tubo de vacío siliconado con filtro de gel de sílice sin anticoagulante de 5 ml para la obtención de suero, y un tubo con EDTA (1mg/ml) de 5 ml para la obtención del plasma. Los tubos de vacío fueron tubos Vacutainer® (Becton-Dickinson, Meylan, Cedex-France). En un periodo superior a los 20 minutos, para facilitar la formación del coágulo en los tubos de suero, pero siempre inferior a 30 minutos desde la recolección de las muestras, se enviaron las muestras a temperatura ambiente al Laboratorio de Urgencias de Bioquímica Clínica, donde se centrifugaron a 1500g se decantaron y se alicuotaron en viales correctamente rotulados y se congelaron todas ellas a -80° C hasta su análisis.

III.3.1 Determinaciones específicas de estudio de dislipemias.

A cada paciente se le extrajo una muestra de sangre en ayunas por la mañana, que incluyó, además de la bioquímica multicanal de rutina y las enzimas cardíacas: perfil lipídico básico (CT, HDL, LDL y TG), apoproteínas (ApoB, ApoA), fosfolípidos, Lp(a), Hcy, PCR-us, cistatina C. La medición de los

parámetros lipídicos se realizó según las recomendaciones vigentes ¹²⁵. Se empleó la fórmula de Dahlen para la corrección de los niveles de LDL en función de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) ¹²⁶. Al mismo tiempo, de manera aleatoria, se realizó un estudio complementario mediante ultracentrifugación por métodos nefelométricos para la separación lipídica. Se extrajo un tubo de vacío siliconado (Vacutainer®) con filtro de gel de sílice sin anticoagulante de 5 ml, para la obtención del suero. Tras 20 minutos para facilitar la formación del coágulo, se envían al servicio de Bioquímica Clínica, donde se procesaron las muestras y se sometieron al proceso de ultracentrifugación para realizar la separación lipídica. Se analizó el tamaño de las partículas LDL, el número de partículas LDL y las subclases de LDL y de HDL colesterol. El paciente firmó el consentimiento informado para la realización del estudio de ultracentrifugación.

Las técnicas de laboratorio empleadas fueron las siguientes:

Creatinina (Cr)

Por técnica colorimétrica: picrato alcalino cinético. El método para la creatinina se basó en la reacción del ácido pícrico con la creatinina en un medio alcalino, tal y como se describe en el procedimiento original de Jaffé (Jaffécínético), mediante un sistema automatizado Dimensión RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos). Unidades: mg/dL • Sensibilidad: 0.1 mg/dL • CV intraserie 1.7%, interserie 3.7% • Valores de normalidad: hombres: 0.70-1.30; mujeres 0.50-1.10mg/dL.

Triglicéridos

Por técnica cinética con acoplamiento enzimático combinado sin corrección de glicerol libre, mediante un sistema automatizado Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos). Unidades: mg/dL • Sensibilidad: 15 mg/dL • CV intraserie 0.5%, interserie 1.3% • Valores de normalidad: 30 -150 mg/dL.

Colesterol Total

Por técnica enzimática basada en un método enzimático en el que se utiliza la conversión mediada por la colesterol-esterasa y la colesterol-oxidasa seguida de un punto final de Trinder, en sistema Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos). Unidades: mg/dL • Sensibilidad: 50 mg/dL • CV intraserie 0.9 %, interserie 1.8% • Valores de normalidad: 120 -200 mg/dL.

HDL Colesterol

Por precipitación con ácido fosfotúngstico-Mg (de Biosystems S.A., Barcelona, España); y medición de colesterol en el sobrenadante por el método CHOD-PAP suministrado por Siemens, ligeramente modificado en la ratio muestra/reactivo para mejorar la precisión fotométrica en sistema Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos). Unidades: mg/dL • Sensibilidad: 2 mg/dL • CV intraserie 1.0%, interserie 2.1% • Valores de normalidad: 40 - 60 mg/dL.

LDL colesterol

Se calculó mediante la fórmula de Friedewald, es decir, LDL colesterol = CT - (HDL + TG/5) en mg/dL, siempre que los TGL fueran inferiores a 400mg/dL, idealmente inferior a 200mg/dL). Unidades: mg/dL • Valores de normalidad: 65 - 130mg/dL.

Proteína-C-reactiva ultrasensible estandarizada

Mediante inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza partículas de poliestireno con anticuerpos monoclonales murinos anti-PCR humana, en una muestra de suero. Unidades: mg/L • Sensibilidad: 0.175 mg/L • Especificidad: no se conoce reactividad cruzada • Coeficientes de variación intra e interensayo: 4.4 % y 5.7 % respectivamente • Valores de normalidad: ≤ 3 mg/L.

Homocisteína

Mediante inmunonefelometría comercial, enzimática y competitiva, con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza partículas de

poliestireno con anticuerpos monoclonales murinos anti-S-Adenosilhomocisteína, en una muestra de suero. Unidades: $\mu\text{mol/L}$ • Sensibilidad: $2 \mu\text{mol/L}$ • Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.• Coeficientes de variación intra e interensayo: 4.6 % y 6.1 %, respectivamente.• Valores de normalidad:• $<12 \mu\text{mol/L}$.

Lipoproteína a

Mediante inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza anticuerpos monoclonales de conejo anti-Lp(a) humana, en una muestra de suero. Unidades: mg/dL • Sensibilidad:• $<2.3\text{mg/dL}$. Especificidad: no se conoce reactividad cruzada. Coeficientes de variación intra e interensayo: 2.1 % y 2.4 % respectivamente.• Valores de normalidad: $< 30 \text{mg/dl}$.

Apolipoproteína B100

Se analizó mediante inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza anticuerpos monoclonales de conejo antiapolipoproteína-B100 humana, en una muestra de suero. Unidades: mg/dL • Sensibilidad: 0.6mg/dL • Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.• Coeficientes de variación intra e interensayo: 2.8 % y 4.6 % respectivamente.• Valores de normalidad: $63\text{-}133 \text{mg/dL}$.

Apolipoproteína-A1

Se analizó mediante inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza anticuerpos monoclonales de conejo antiapolipoproteína-A1 humana, en una muestra de suero. Unidades: mg/dL • Sensibilidad: 0.5mg/dL • Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.• Coeficientes de variación intra e interensayo: 2.3 % y 3.4 % respectivamente.• Valores normalidad: $94\text{-}178 \text{mg/dL}$.

Fosfolípidos

Se analizó mediante técnica colorimétrica con reactivo Phospholipids Trinder (BEN Biochemical Enterprise®), adaptado a un sistema automatizado Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos). Unidades: mg/dL • Sensibilidad analítica: 0.9 mg/dL • Valores normalidad: 125-366 mg/dL.

III.4 Estudio de ultracentrifugación.

Como hemos señalado previamente, las lipoproteínas son un grupo heterogéneo de moléculas y, la evidencia disponible, indica que las subclases de LDL y HDL pueden contribuir de modo diferente al cálculo del riesgo de ECV⁶⁴. Las partículas pequeñas y densas de LDL pueden constituir un factor de riesgo emergente y su determinación podría ser útil en el futuro para el cálculo del riesgo CV⁶⁴.

Para el estudio de estas partículas y para valorar este riesgo cardiovascular, se empleó una técnica de separación lipídica mediante ultracentrifugación con el siguiente procedimiento: Las muestras de plasma y suero se obtuvieron mediante centrifugación a 1500 g, se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80 °C, en menos de 30 minutos después de la obtención de la sangre. En suero total se determinó: colesterol total, triglicéridos y proteínas totales mediante métodos enzimáticos automatizados (ADVIA 2400 Clinical Chemistry System, Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos), fosfolípidos (BEN Biochemical Enterprise, Italia) y colesterol HDL (HDL -C) por método enzimático tras precipitación de lipoproteínas no HDL con ácido fosfotúngstico-magnésico de Biosystems (Barcelona, España) mediante método CHOD-PAP ligeramente modificado, en un Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Alemania), apolipoproteína A1 (Apo A), apolipoproteína B100 (Apo B), PCR-us y amiloide A sérico (SAA) mediante inmunonefelometría (BNII-System, Siemens Healthcare Diagnostics, Alemania) y paraoxonasa 1 (PON1) (Molecular Probes, Reino Unido).

Para la separación de lipoproteínas se utilizó un método combinado de ultracentrifugación. La primera centrifugación (40 minutos a 13.500 rpm, centrifuga Eppendorf 5424) para separar quilomicrones y la segunda ultracentrifugación del infranadante anterior en gradiente de densidad (1006-1300 g/mL,

gradiente dinámico con bromuro de potasio (KBr)) para separar VLDL, LDL y HDL. Este método consiste en aumentar la densidad del suero por encima de la del HDL y por debajo de la del resto de proteínas plasmáticas (normalmente a 1,24 g/mL) añadiendo sal de KBr al suero (387 g/L o 3,25 mol/kg). Se coloca un volumen de este suero de alta densidad en el fondo de un tubo de ultracentrifuga y luego se superponen soluciones de densidad decreciente (ej: un volumen de solución con una densidad de 1,21 g/mL y dos volúmenes de solución de densidad 1,006). Posteriormente la muestra se centrifugó en Optima L-90 Beckman Coulter (23 horas a 57.000 rpm). En todas las subfracciones de lipoproteínas obtenidas se midieron colesterol, triglicéridos, fosfolípidos, proteínas (ensayo colorimétrico, azul brillante de Coomassie - CBB R250, Sigma, EE. UU.) y concentración de potasio. La densidad media de cada subfracción se calculó a través de la concentración de potasio utilizada para la formación del gradiente con bromuro de potasio (KBr) mencionado anteriormente. Además, en la subfracción HDL se midió la concentración de proteínas específicas como ApoA1, SAA y PON 1. En todas las subfracciones el volumen final se corrigió para hacer referencia a su concentración específica en suero total (volumen medido a través de la tasa de peso/densidad y referido al volumen de suero utilizado inicial). El número de partículas VLDL y LDL se estimó a partir de la determinación de Apo B por su presencia equimolar (1 partícula de Apo B en cada una de estas dos fracciones). El número de moléculas de colesterol y triglicéridos por partícula se estimó a partir de la determinación de colesterol y triglicéridos para cada fracción. La masa total de cada lipoproteína se calculó sumando las masas estimadas para cada fracción de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas.

III.5 Seguimiento de los pacientes.

Se analizaron dos puntos temporales en el seguimiento de los pacientes con SCA, para valorar el grado de consecución de los objetivos de LDL, de acuerdo con las Guías de la ESC/EAS de 2016 y su actualización de 2019. El primer análisis se llevó a cabo a los 24 meses del SCA y se realizó una segunda evaluación durante el periodo comprendido entre marzo de 2021 y marzo de 2022 (seguimiento total de 7-

10 años). En ambos se recogió el perfil lipídico básico más próximo a las fechas establecidas, así como el tratamiento hipolipemiente activo en ese momento, la mortalidad y la causa de esta.

Adicionalmente, se recogió la recurrencia del SCA a lo largo de todo el seguimiento y el porcentaje de consecución de los objetivos lipídicos en estos pacientes con eventos recurrentes. También se analizó si existió una recurrencia del SCA o un nuevo evento CV mayor (angina inestable, IAMCEST, IAMSEST, muerte súbita, taquicardia ventricular sostenida, accidente isquémico transitorio, ACVA, arteriopatía periférica, estenosis carotídea o estenosis del stent) anotando el tratamiento en esa fecha, así como el manejo clínico del paciente en este periodo en los primeros 24 meses.

Respecto a las variables de seguimiento clínico se consideró: seguimiento realizado y por qué especialista (Cardiología HUMV, Cardiólogo de su área sanitaria, Unidad de lípidos, MAP), la fecha del alta en el seguimiento de Cardiología y el tratamiento y los resultados del perfil lipídico en ese momento, derivación durante el seguimiento a distintas unidades (Unidad de lípidos, Rehabilitación cardíaca), cambio de tratamiento durante el seguimiento, fecha y quién realizó dicho cambio.

Finalmente, en los puntos temporales establecidos (ingreso, 24 meses y final del seguimiento, a los 7-10 años del evento inicial), se comprobó la consecución de objetivos, mediante el análisis de un perfil lipídico básico, valorando el tipo de tratamiento hipolipemiente en el momento de la finalización del estudio o del fallecimiento del paciente.

III.6 Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm DE o mediana (RIC) según la distribución de los datos. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje. Las comparaciones entre grupos (edad, sexo, tipo de SCA...) se llevaron a cabo mediante las pruebas t de Student, ANOVA de un factor, U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis, de acuerdo con la distribución de los datos. Para los análisis de correlación se emplearon las correlaciones de Pearson y Spearman. Para comparar las variables cualitativas se empleó la prueba de X^2 o el test de Fisher. El estudio de la potencial asociación entre los FRCV clásicos y emergentes con la recurrencia y la mortalidad del SCA se llevaron a cabo

mediante modelos de regresión logística crudos y ajustados por las principales variables de confusión. Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS versión 29.0 (Armonk, NY: IBM Corp). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ en todos los cálculos estadísticos.

Dado que se han estudiado todos los pacientes ingresados en nuestra Unidad Coronaria durante el periodo de estudio, seleccionados a través de los informes de alta codificados por el Servicio de Admisión y Codificación de nuestro hospital, no se ha considerado ningún cálculo del tamaño muestral.

III.7 Consideraciones éticas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Cantabria (número 2018.271). Para la extracción de las muestras para la ultracentrifugación en el Servicio de Bioquímica se solicitó el pertinente consentimiento informado por escrito de acuerdo con el formulario aprobado por el Comité de Ética en el momento del inicio de la cohorte y que está vigente en la actualidad.

IV RESULTADOS

IV.1 Características generales de la cohorte.

Se incluyeron en el estudio 826 pacientes ingresados por un SCA. La Tabla 4 muestra las características epidemiológicas basales de la cohorte total. La media de la edad fue de 61,6 años. Cerca del 80% de los pacientes con un SCA eran varones. El IMC medio de los pacientes era de 28 Kg/m², rango de sobrepeso. El tabaquismo activo fue muy prevalente, cercano al 50%, y un 21,8% de los sujetos eran exfumadores. Una comorbilidad relevante fue la presencia de enfermedad pulmonar en el 10,5% del total de los pacientes.

Tabla 4. Características epidemiológicas basales de los pacientes con SCA.

Variable	
Sexo (varón), n (%)	656 (79,4)
Edad (años), m±DE	61,64 ± 12,7
PAS (mmHg), m±DE	135,1 ± 29,5
PAD (mmHg), m±DE	78,7 ± 17,5
Frecuencia cardíaca (lpm), m±DE	72,3 ± 17,2
IMC (Kg/m²), m±DE	28,2 ± 3,3
Tabaquismo activo, n (%)	396 (47,9)
HTA, n (%)	429 (51,9)
Dislipemia, n (%)	375 (45,4)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	154 (18,6)
HbA1c (%), m±DE	7,3 ± 1,6
Hiperuricemia, n (%)	35 (4,2)
Enfermedad renal crónica, n (%)	35 (4,2)
Enfermedad pulmonar, n (%)	87 (10,5)
Hepatopatía, n (%)	41 (5)
IAM familiar precoz, n (%)	116 (14)
ECV previa, n (%)	172 (20,8)
❖ Enfermedad arterial periférica, n (%)	46 (5,6)
❖ SCA, n (%)	123 (14,9)
❖ ACV, n (%)	28 (3,4)
❖ ACV isquémico, n (%)	23 (2,8)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; ACV: accidente cerebrovascular; m: media; DE: desviación estándar.

La carga de FRCV clásicos era elevada al ingreso, siendo la mitad hipertensos, un 45% tenía un diagnóstico previo de dislipemia y un 19% eran diabéticos, aunque con valores medios de HbA1c previos

al evento coronario, en torno a 7,3%. Además, por definición, 172 pacientes (20%) ya eran considerados de muy alto riesgo previo al evento por la presencia de una ECV previa.

IV.2 Asociación de diferentes parámetros del metabolismo lipídico con FRCVE.

De los pacientes ingresados por SCA se realizó un estudio de los propuestos como factores de riesgo emergentes, con mayor relevancia clínica, Lp(a), Homocisteína (HCY), Cistatina C y PCR-us, como se puede ver en la Tabla 5.

Tabla 5. Factores de riesgo cardiovascular emergentes.

	n	m (DE)	Mediana (RIC)
Lp (a), mg/dl	738	34,2 (34,3)	21,1 (8,3-50,3)
Homocisteína, nmol/L	823	12,5(2,9)	11,2 (9,1-13,7)
Cistatina C, mg/l	821	1 (2,9)	0,8 (0,7-0,8)
PCR-us, mg/L	824	11,4 (25,8)	3,9 (1,6-9-1)

A continuación, se describen los resultados obtenidos más relevantes de cada FRCVE en particular en nuestra cohorte.

IV.2.1 Lipoproteína (a).

Se determinaron los niveles de Lp(a) a en 783 pacientes. Se consideraron niveles aumentados de Lp(a) aquellos con valores superiores a 50 mg/dl ¹²⁷. Un total de 196 pacientes (26,6%), presentaron valores elevados. La media de los niveles de Lp(a) fue de 34,2 nmol/L \pm 34,3,7 mg/dl y una mediana de 21,1 mg/dl (RIC 8,3-50,3). En la Tabla 6 se muestran las características generales de los pacientes en función de los niveles de Lp(a).

Tabla 6. Características generales pacientes en función de los niveles de Lp(a).

Variable	Lp(a)		p
	≥50 mg/dl	<50 mg/dl	
Edad, m (DE)	60,9 (12,3)	61,8 (12,3)	0,4
Sexo, varón, n (%)	135 (68,9)	487(83)	<0,001
Fumador, n (%)	87 (44,4)	288 (49,1)	0,3
HTA, n (%)	108 (55,1)	305 (52)	0,5
Dislipemia, n (%)	118 (60,2)	242 (41,2)	<0,001
Tratamiento hipolipemiante previo, n (%)	78 (39,8)	143 (24,4)	<0,001
DM2, n (%)	1 (15,8)	113 (19,3)	0,3
ECV previa, n (%)	54 (27,6)	109 (18,6)	<0,007
IAM previo, n (%)	43 (21,9)	86 (14,7)	0,001
IAM familiar precoz, n (%)	24 (12,2)	73 (12,4)	0,4

HTA: hipertensión arterial; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IAM: infarto agudo de miocardio; ECV: enfermedad cardiovascular; m: media; DE: desviación estándar.

En la tabla 6 se objetiva que aquellos pacientes con niveles superiores de Lp(a) tenían un porcentaje mayor de dislipemia previa y de tratamiento hipolipemiante en el momento del evento, además de tener más ECV constatada, en concreto de IAM previo. Además, se analizó la posible influencia de los niveles de Lp(a) y los niveles del perfil lipídico al ingreso de los pacientes con SCA, sin encontrar diferencias significativas, Tabla 7.

Tabla 7. Perfil lipídico en relación con niveles de Lp(a).

Perfil lipídico	Lp(a) >50 mg/dl		Lp(a) < 50 mg/dl		p
	n	m (DE)	n	m (DE)	
LDL, mg/dl	193	125,1 (39,2)	580	121,3 (40,9)	0,3
HDL, mg/dl	193	46,5 (12,1)	577	45,7 (13,3)	0,2
Colesterol total, mg/dl	196	196,9 (43,4)	587	192,7 (46,9)	0,3
Triglicéridos, mg/dl	196	125,7 (85,1)	587	133,2 (166,9)	0,7

LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; Lp (a): lipoproteína a; m: media; DE: desviación estándar.

IV.2.2 Homocisteína.

Se determinaron los niveles de HCY en 823 pacientes. Se consideró como hiperhomocisteinemia los valores superiores a 15 nmol/L de acuerdo con literatura ¹²⁸. Un total de 147 pacientes (17,9%),

presentaron valores elevados, siendo la media de estos 21,7 nmol/L (DE 10,7), una mediana de 11,2 mg/dl (RIC 9,1-13,7).

En la Tabla 8, se describen las características generales de los pacientes con SCA en función de los niveles de Hcy.

Tabla 8. Características generales pacientes en función de los niveles de homocisteína.

	Homocisteína		p
	<15 nmol/L	≥15 nmol/L	
Edad, m (DE)	62,1 (13,5)	62,3 (13,5)	0,5
Sexo, varón, n (%)	125 (85)	528 (78,1)	0,06
Fumador, n (%)	77 (52,4)	319 (47,2)	0,3
HTA, n (%)	85 (57,8)	344 (50,6)	0,1
Dislipemia, n (%)	72 (49)	303 (44,7)	0,3
Tratamiento hipolipemiente previo, n (%)	44 (29,9)	190 (28,1)	0,7
DM2, n (%)	27 (18,4)	127 (18,8)	0,9
ECV previa, n (%)	39 (26,5)	133 (19,7)	0,06
IAM previo, n (%)	24 (16,3)	99 (14,6)	0,6
IAM familiar precoz, n (%)	14 (9,5)	102 (15,5)	0,08

HTA: hipertensión arterial; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IAM: infarto agudo de miocardio; ECV: enfermedad cardiovascular; m: media; DE: desviación estándar.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de homocisteína y los FRCV clásicos, el hecho de recibir tratamiento hipolipemiente previo ni la presencia de ECV, IAM previo ni antecedentes familiares.

Se analizó la posible influencia de los niveles de homocisteína y los niveles del perfil lipídico al ingreso de los pacientes con SCA, Tabla 9.

Tabla 9. Niveles de homocisteína y perfil lipídico clásico al ingreso.

	Homocisteína				p
	<15 nmol/L		≥15 nmol/L		
	n	m (DE)	n	m (DE)	
LDL, mg/dl	149	120,9 (41,5)	667	121,9 (39,8)	0,8
HDL, mg/dl	148	45,38 (11,5)	665	45,9 (13,2)	0,5
Colesterol total, mg/dl	150	195,4 (44,6)	676	192,4 (45,8)	0,5
Triglicéridos, mg/dl	150	146,3 (101,3)	676	126,9 (155,8)	0,002

No se encontró tampoco diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de LDL, HDL ni colesterol total, sin embargo, se objetivó diferencias entre los niveles de TG elevados en el subgrupo de pacientes con niveles de homocisteína <15 nmol/L.

IV.2.3 Cistatina C.

Se determinaron los niveles de Cistatina C en 821 pacientes. Se consideraron niveles elevados aquellos superiores a 0,95 mg/l, de acuerdo con el umbral de estudios previos referidos ²⁹. Un total de 195 pacientes (23,8%), presentaron valores elevados. En la Tabla 10, se describen las características generales de los pacientes con SCA y elevación de los niveles de Cistatina C.

Tabla 10. Características generales de los pacientes en función de los niveles de Cistatina C.

	Cistatina C		p
	≥0,95 mg/l	<0,95 mg/l	
Edad, m (DE)	69,1 (13,2)	59,35 (11,7)	0,01
Sexo, varón, n (%)	142 (73)	513 (81,4)	0,01
Fumador, n (%)	73 (37,8)	322 (51,1)	0,001
HTA, n (%)	137 (68,9)	294 (46,7)	<0,001
Dislipemia, n (%)	90 (45,9)	285 (45,2)	0,9
Tratamiento hipolipemiente previo, n (%)	61 (31,6)	172 (27,3)	0,2
DM2, n (%)	51 (26,5)	102 (16,2)	0,001
ECV previa, n (%)	54 (27,6)	118 (18,7)	0,008
IAM previo, n (%)	31 (15,8)	92 (14,6)	0,7
IAM familiar precoz, n (%)	14 (6,6)	103 (16,3)	<0,001

HTA: hipertensión arterial; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IAM: infarto agudo de miocardio; ECV: enfermedad cardiovascular; m: media; DE: desviación estándar.

En relación con los niveles de Cistatina C, los pacientes con niveles elevados, presentaron un peor perfil de FRCV clásicos, con una edad superior, mayor prevalencia de fumadores, HTA, DM2, y ECV previa de manera significativa. Se analizó la posible influencia de los niveles de Cistatina C y los niveles del perfil lipídico clásico al ingreso de los pacientes con SCA, Tabla 11, presentando niveles de colesterol total y LDL superiores en aquellos con niveles de Cistatina C por debajo de 0,95 mg/l de manera

significativa. Aquellos pacientes con Cistina C elevada presentaron en el momento del evento niveles de TG superiores respecto a aquellos que tenían niveles de Cistatina C en el rango de la normalidad.

Tabla 11. Perfil lipídico clásico en relación con los niveles de Cistatina C.

	Cistatina C				p
	≥0,95 mg/l		<0,95 mg/l		
	n	m (DE)	n	m (DE)	
LDL, mg/dl	196	111 (40,3)	620	125,1 (39,5)	<0,001
HDL, mg/dl	194	44,4 (11,4)	619	46,2 (13,4)	0,1
Colesterol total, mg/dl	196	181,7 (42,6)	630	196,5 (45,9)	<0,001
Triglicéridos, mg/dl	196	134,4 (87,1)	630	129,3 (161,8)	0,04

IV.2.4 PCR-us.

Se determinaron los niveles de PCR-us en 824 pacientes. Se consideraron niveles de PCR-us elevados aquellos superiores a 3 mg/l. Un total de 472 pacientes (57,3 %), presentaron valores elevados, con una media de $11,4 \pm 25,8$ mg/dl y una mediana de 3,4 mg/dl (RIC 1,6-9,1). En la tabla 12, se describen las características generales de aquellos pacientes con SCA y elevación de PCR-us.

Tabla 12. Características generales pacientes en función de los niveles de PCR-us.

	PCR-us		p
	≥3 mg/l	<3 mg/l	
Edad, m (DE)	61,9 (13,11)	61,3 (12,2)	0,5
Sexo, varón, n (%)	373 (79,1)	279 (79,8)	0,8
Fumador, n (%)	248 (52,3)	148 (42)	0,003
HTA, n (%)	242 (51,3)	187 (52,8)	0,7
Dislipemia, n (%)	209 (44,1)	166 (47,2)	0,4
Tratamiento hipolipemiente previo, n (%)	129 (27,2)	105 (29,8)	0,4
DM2, n (%)	106 (22,4)	48 (13,6)	0,001
ECV previa, n (%)	101 (21,3)	71(20,2)	0,7
IAM previo, n (%)	64 (13,5)	59 (16,8)	0,2
IAM familiar precoz, n (%)	63 (13,3)	53 (15,1)	0,5

HTA: hipertensión arterial; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IAM: infarto agudo de miocardio; ECV: enfermedad cardiovascular; m: media; DE: desviación estándar.

Aquellos pacientes con diagnóstico previo de DM2 y con el hábito de fumador activo presentaron niveles de PCR-us más elevados en el momento del evento de manera estadísticamente significativa.

Respecto al perfil lipídico clásico y los niveles de PCR-us, Tabla 13, destacar que un HDL más elevado se relacionó con una PCR con niveles inferiores a 3 mg/l en el momento del evento y aquellos con PCR-us elevada tenían niveles de TG superiores.

Tabla 13. Perfil lipídico clásico en relación con los niveles de PCR-us.

	PCR-us				p
	≥3 mg/l		<3 mg/l		
	n	m (DE)	n	m (DE)	
LDL, mg/dl	471	123,5 (40,2)	345	119,3 (39,9)	0,1
HDL, mg/dl	470	44,25 (11,9)	343	47,9 (14)	<0,001
Colesterol total, mg/dl	474	195,3 (48,2)	352	189,8 (41,6)	0,09
Triglicéridos, mg/dl	474	140,9 (180)	352	116,50 (84,5)	<0,001

IV.3 Descripción del perfil lipídico por ultracentrifugación.

El estudio del perfil lipídico, además, se realizó mediante la técnica de ultracentrifugación, para estudiar de manera detallada las diferentes subclases de partículas. Estudiamos el colesterol total, el tamaño de las partículas, fosfolípidos y las proteínas unidas a VLDL, LDL, y HDL, como se detallan en las Tablas 14, 15 y 16.

Tabla 14. VLDL estudiado por ultracentrifugación.

	n	m (DE)	Mediana (RIC)
cVLDL, mg/dl	308	37,8 (28,9)	31,3 (17,6-49,7)
tVLDL, mg/dl	302	114,4 (127,9)	86,9 (33,8-161,2)
fVLDL, mg/dl	307	42,5 (32,5)	36,3 (19-57,2)
prVLDL, mg/l	195	150,2 (87,2)	157,6 (77,2-214,7)

cVLDL: colesterol VLDL; tVLDL: tamaño VLDL; fVLDL: fosfolípidos VLDL; prVLDL: proteínas VLDL.

Tabla 15. LDL estudiado por ultracentrifugación.

	n	m (DE)	Mediana (RIC)
cLDL, mg/dl	308	114,5 (42,4)	109,2 (87,9-138,5)
tLDL, mg/dl	308	34,8 (16,7)	31,9 (24,5-40,8)
fLDL, mg/dl	308	97,1 (35,7)	92,4 (74,3-116,9)
prLDL, mg/l	194	440,5 (159,9)	425,5 (342,8-529,3)

cLDL: colesterol LDL; tLDL: tamaño LDL; fLDL: fosfolípidos LDL; prLDL: proteínas LDL.

Tabla 16. HDL estudiado por ultracentrifugación.

	n	m (DE)	Mediana (RIC)
cHDL, mg/dl	308	48,8 (14,5)	41,5 (33,9-52,8)
tHDL, mg/dl	308	32,2 (26,4)	26,1 (17,7-37,5)
fHDL, mg/dl	308	87,1 (28,2)	84,3 (69,3-100,7)
prHDL, mg/l	194	1504,6 (405,9)	1024,5 (805,7-1240,6)

cHDL: colesterol HDL; tHDL: tamaño HDL; fHDL: fosfolípidos HDL; pr HDL: proteínas HDL.

Comparamos el LDL medido por ultracentrifugación, método ideal para su determinación, pero no disponible de manera habitual en todos los centros, vemos que la media de colesterol LDL medido por UC vs LDL medido mediante la fórmula de Friedewald (utilizando mmol/l: cLDL = colesterol total [cHDL + triglicéridos/2] (17). Se observó una discreta supraestimación de los niveles de LDL con la fórmula de Friedewald globalmente utilizada respecto a la ultracentrifugación | 121,8 (DE 40,4) vs 114,5 (DE 42,2), con un índice de correlación R 0,886 ($p < 0,001$) |. Se analizó también la masa y el número de partículas de VLDL, LDL y HDL (Tablas 17 y 18).

Tabla 17. Masa de las partículas medida por ultracentrifugación.

	n	m (DE)	Mediana (RIC)
mVLDL, mg/l	308	2000,1 (1808,8)	1649,3 (748,8-2776,3)
mLDL, mg/l	308	2717,1(860,7)	2663,3 (2122,3-3295,9)
mHDL, mg/l	308	2289,6 (784,6)	2256,2 (1697,1-2771,6)

mVLDL: masa VLDL; mLDL: masa LDL; mHDL: masa HDL.

Como se ha señalado previamente conocer el número de partículas, su tamaño y su composición para describir el perfil lipídico de los pacientes de muy alto RCV es importante, por lo que también se estudió el número de partículas de VLDL y de LDL, tabla 18.

Tabla 18. Número de partículas lipídicas medidas por ultracentrifugación.

	n	m (DE)	Mediana (RIC)
npVLDL, npartículas/pL	305	175582,4 (110835,8)	146915,1 (92583,3-235832,8)
npLDL, npartículas/pL	306	1004219,5(287768,6)	984431,7 (826718,4-1174410,7)

npVLDL: número de partículas de VLDL; npLDL: número de partículas de LDL.

Tomando como referencia los umbrales de la normalidad de nuestro laboratorio de referencia, npVLDL (90000-205000) y npLDL (750000-1100000), los valores observados en el estudio de estos

pacientes se encontraban en dichos rangos. Además, se estudió la posible relación entre las subclases de las partículas lipídicas y su relación con los hallazgos angiográficos coronarios se muestra en las Tablas 19 a 22.

Tabla 19. Relación de los hallazgos de VLDL medido por ultracentrifugación y la afectación del árbol coronario.

	MONOVASO			MULTIVASO			p
	n	m ±DE	Mediana (RIC)	n	m ±DE	Mediana (RIC)	
cVLDL, mg/dl	161	34,5 (2)	28,5 (17,4-46,4)	147	31,7 (2,6)	36,9 (18,1-52,9)	0,06
tVLDL, mg/dl	156	101,4 (84,1)	75,8 (31,9-147,9)	146	128,3 (161,3)	99,8 (33,8-166,9)	0,3
fVLDL, mg/dl	160	38,3 (28,4)	32,5 (17,7-51,3)	147	47,2 (35,9)	41,9 (20,9-61,2)	0,013
prVLDL, mg/l	95	143,9 (83,3)	139,9 (75,8-207,6)	100	156,3 (90,7)	171,4 (81,7-222,9)	0,3
mVLDL, mg/l	161	1779,9 (1320,8)	1411,9 (733,8-2672,6)	147	2241,2 (2203,6)	1954,4 (808,9-3031,9)	0,07
Número de moléculas de colesterol VLDL	161	3335,4 (2045,1)	3194,43 (2737,9-3785,7)	144	3141,1 (963,1)	3230,9 (2558,4-3654,6)	0,54
Número de moléculas de VLDL-TGs	124	0,2 (0,1)	0,2 (0,1-0,3)	119	0,4 (1,8)	0,2 (0,15-0,24)	0,8
Número de partículas	161	162200,4 (107706,8)	129826,9 (89113,6-200764,5)	144	190544,1 (112732,1)	163952,4 (93714,7-258181,1)	0,01
ApoB-VLDL	111	2,3 (0,8)	2,3 (1,9-2,7)	104	2,3 (0,7)	2,4 (1,8-2,7)	0,01

cVLDL: colesterol VLDL; tVLDL: tamaño VLDL; fVLDL: fosfolípidos VLDL; prVLDL: proteínas VLDL.

Un nivel superior del número de partículas de VLDL fue significativamente mayor en pacientes con afectación multivaso respecto a los pacientes con afectación monovaso, así como una mayor concentración de fosfolípidos en las VLDL

En cuanto al estudio del colesterol LDL por ultracentrifugación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con afectación monovaso y multivaso, si se objetivo una tendencia a unos niveles superiores de colesterol total LDL medido por ultracentrifugación, una masa

superior de LDL a expensas de un mayor número de proteínas y fosfolípidos en las LDL. Además, el número de partículas de LDL fue superior a la normalidad en el subgrupo de pacientes con afectación multivaso, aunque no de manera significativa.

Tabla 20. Relación de los hallazgos de LDL medido por ultracentrifugación y la afectación del árbol coronario.

	MONOVASO			MULTIVASO			p
	n	m ±DE	Mediana (RIC)	n	m ±DE	Mediana (RIC)	
cLDL, mg/dl	161	113,9 (39,9)	109,6 (87,8-139)	147	115,1 (45,1)	109,2 (89,2-133,9)	0,8
tLDL, mg/dl	161	33,5 (15,9)	30,6 (23,2-38,6)	147	36,3 (17,4)	33,6 (25-43,4)	0,08
fLDL, mg/dl	161	97,1 (34,4)	93,5 (74,6-116,9)	147	97,1 (37,1)	89,6 (73,9-117,6)	0,8
prLDL, mg/l	94	435,8 (139,3)	442,5 (342,8-524,3)	100	444,8 (177,7)	419,7 (343,1-532,9)	0,9
mLDL, mg/l	161	2648,3 (816,5)	2610,8 (2032,1-3279,9)	147	2792,5 (903,4)	2720,5 (2217,3-3335,3)	0,2
Número de moléculas de LDL	160	1822,9 (305,3)	1843,3 (1667,2-1963,1)	146	1759,8 (338,4)	1765,4 (1547,1-2013,8)	0,12
Número de partículas	160	988010 (273732,1)	980983,9 (803824,6-1140600,2)	146	1021983,4 (302351,9)	988525,2 (830184,7-1235791,9)	0,17
ApoB-LDL	110	1,3 (0,2)	1,3 (1,1-1,4)	106	1,3 (0,3)	1,3 (1,1-1,4)	0,4

cLDL: colesterol LDL; tLDL: tamaño LDL; fLDL: fosfolípidos LDL; pVLDL: proteínas LDL.

En relación con el estudio del colesterol HDL por ultracentrifugación, se objetivó de manera significativa, unos niveles de HDL superiores en aquellos pacientes con afectación monovaso, así como una masa menor a expensas de una menor concentración de proteínas en las HDL, respecto a aquellos con afectación multivaso.

Tabla 21. Relación de los hallazgos de HDL medido por ultracentrifugación y la afectación del árbol coronario.

	MONOVASO			MULTIVASO			p
	n	m ±DE	Mediana (RIC)	n	m ±DE	Mediana (RIC)	
HDL, mg/dl	161	45,4 (14,1)	42,6 (35,1-54,5)	147	42,1 (14,8)	39,7 (33,2-49,2)	0,03
tHDL, mg/dl	161	30,3 (24,5)	24,7 (16,3-35,6)	147	34,2 (28,3)	27,4 (18,5-38,1)	0,5
fHDL, mg/dl	161	89 (30,9)	88 (70,5-103,9)	147	85,1 (25)	82,1 (68,5-98,1)	0,2
prHDL, mg/l	94	996,3 (374,7)	944,8 (770,4- 1189,2)	100	1109,5 (427,8)	1066,7 (846,5- 1309,8)	0,03
mHDL, mg/l	161	2217,7 (767,4)	2151 (1645,4- 2741,5)	147	2368,3 (798,2)	2408,7 (1714,9- 2824)	0,1
HDL-ApoA, mg/dl	71	95,5 (162,2)	82,9 (11,7- 112,7)	72	103,7 (195,9)	92,7 (14,8-113,6)	0,74

chDL: colesterol HDL; tHDL: tamaño HDL; fHDL: fosfolípidos HDL; pr HDL: proteínas HDL.

Se analizó la correlación entre los distintos parámetros medidos por ultracentrifugación, mostrándose en la Tabla 22, los hallazgos con diferencias estadísticamente significativas.

Por último, se analizó el número de partículas de VLDL y LDL en función de la toma o no de tratamiento hipolipemiente previo al evento, como se puede ver en la Tabla 23, de la que se desprende un análisis de importancia, aquellos pacientes con afectación angiográfica más extendida, pacientes multivaso, sin tratamiento hipolipemiente en el momento del evento se observa un número de partículas superior al rango de la normalidad siendo estadísticamente significativo.

Tabla 22. Correlación entre FRCVE y hallazgos de los parámetros lipídicos por ultracentrifugación.

	Cistatina C		Homocisteína		PCR-us		Lp(a)		PCSK9	
	r	p	r	p	r	P	r	p	r	p
cLDL	-0,99	<0,001	---	---	---	---	---	---	---	---
fLDL	-0,6	0,04	---	---	---	---	---	---	---	---
mLDL	--0,053	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---
mtLDL	-0,06	<0,001	---	---	0,234	<0,001	---	---	---	---
npLDL	-0,122	<0,034	---	---	---	---	---	---	---	---
ApoBLDL	-0,32	<0,001	---	---	---	---	---	---	---	---
cVLDL	---	---	---	---	---	---	-0,104	0,07	-0,602	0,006
tVLDL	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
fVLDL	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
prVLDL	---	---	---	0,04	---	---	---	---	---	---
mVLDL	---	---	---	---	---	---	-0,118	0,042	-0,644	0,0039
npVLDL	---	---	0,141	0,014	---	---	---	---	---	---

Tabla 22. Correlación entre FRCVE y hallazgos de los parámetros lipídicos por ultracentrifugación.

	Cistatina C		Homocisteína		PCR-us		Lp(a)		PCSK9	
	r	p	r	p	r	P	r	p	r	p
ApoBVLDL	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
prHDL	---	---		0,004	---	---	---	---	---	---
cHDL	---	---	---	---	---	---	0,38	0,001	0,477	0,004
mHDL	---	---	---	---	---	---	0,137	0,019	0,421	0,07
ApoA/HDL	---	---	---	---	0,18	0,027	---	---	---	---
ApoA1	---	---	---	---	-0,218	<0,01	0,062	0,08	---	---
ApoB	---	---	---	---	-0,085	0,015	---	---	---	---
ApoE	0,145	0,08	---	---	---	---	---	---	---	---

cLDL: colesterol LDL; mLDL masa LDL; mLDL moléculas LDL; NpLDL: número de partículas de LDL; ApoBLDL: ApoB de las LDL; cVLDL: colesterol VLDL; tVLDL: triglicéridos de las VLDL; fVLDL: fosfolípidos de las VLDL; prVLDL: proteínas de las VLDL; mVLDL: masa de VLDL; NpVLDL: número de partículas de VLDL. ApoBVLDL: ApoB de las VLDL; prHDL: proteínas de las HDL; cHDL: colesterol HDL; mHDL: masa de las HDL; ApoA/HDL: ApoA de las HDL; ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB: apolipoproteinemia B; ApoE: apolipoproteinemia E.

❖ Se muestran en la tabla exclusivamente los resultados estadísticamente significativos.

Tabla 23. Partículas de colesterol medido por ultracentrifugación en función de la afectación angiográfica y el tratamiento hipolipemiante previo el evento.

	TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE			SIN TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE			TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE			SIN TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE			p
	n	m ± (DE)	Mediana (RIC)	n	m ± (DE)	Mediana (RIC)	n	m ± (DE)	Mediana (RIC)	n	m ± (DE)	Mediana (RIC)	
npVLDL	47	152466,8 (91992)	127198,3 (84526,3- 199705,9)	114	166213,4 (113689,4)	130359,4 (94024-20450,3)	54	196087,7 (113821,9)	163952,4 (101408,1- 260909,3)	90	187217,9 (112580,9)	161746,3 (87785,5-251204,3)	0,85
mcVLDL	47	2840,9 (970,3)	2917,8 (2440,4- 3356,1)	114	3539,2 (2322,8)	3331,7 (2844,1- 3886,8)	54	2911,9 (912,8)	2867,4 (2475,1- 3551,6)	90	3278,7 (2896,8- 3790,7)	3314,7 (2896,9-3790,7)	<0,001
npLDL	48	829981,5 (275119,8)	826563,8 (633449,2- 976839,8)	112	1055736,5 (244651,7)	1050277,2 (876602,8- 1207603,7)	56	870975,4 (237999,6)	872331,9 (109012,9- 1022811,9)	90	1115943 (301092,6)	1059663,3 (903706,7- 1324743)	<0,001
cLDL	47	90,4 (35,9)	88,2 (65,1-110)	114	123,5 (37,4)	119,8 (95,9- 148,4)	57	91,6 (33,9)	95,6 (69,4- 110,5)	90	129,9 (45,1)	125,0 (101-161,7)	<0,001
tLDL	47	31,5 (16,9)	27,8 (19,6-36,1)	114	34,2 (15,5)	31,6 (24,9-39,9)	57	34,2 (15,2)	31,5 (24,8-40,8)	90	37,5 (18,5)	34,7 (25,7-46,1)	0,06
fLDL	47	79,1 (39,9)	70,3 (52,2-96,5)	114	104,5 (28,8)	102,9 (84-121,1)	57	77,9 (24,6)	81,8 (58,9-89,2)	90	109,3 (38,6)	103,8 (82,5-129)	<0,001
prLDL	27	373,5 (144)	348,3 (287,1- 466,3)	67	460,9 (130,1)	462,6 (371,5- 541,7)	41	403,1 (219,4)	364,3 (290,5- 472,8)	59	473,8 (136,4)	473,8 (379,8-565,2)	<0,001
mLDL	47	2227,3 (940)	2045,7 (1625,9- 2670,9)	114	2821,8 (692,8)	2767,4 (2276,1- 3338,4)	57	2391,9 (836,1)	2323,1 (1920- 2724,2)	90	3046,2 (855,1)	2985,4 (2432,2-3609,3)	<0,001
mcLDL	47	1746,9 (256,2)	1735,4 (1653- 1935,2)	113	1854,4 (319,3)	1852,8 (1701,4- 2017,2)	56	1653,2 (378,5)	1642,4 (1427,6- 471901,7)	90	1826 (294)	1830,8 (1589,9-2045,8)	<0,001
mtLDL	47	254,8 (113,7)	229,1 (169,1- 304,9)	112	223,8 (79,8)	209,8 (171,8- 264,2)	56	267,7 119,7	238 (188,39- 322,7)	90	239,9 (105,5)	230,3 (168,3-287,4)	0,06
ApoB/LDL	48	74,4 (24,6)	74,1 (56,7-87,5)	112	94,6 (21,9)	94,2 (78,6- 108,3)	56	78,1 21,3	78,2 (63,6-91,7)	90	100 (26,9)	95 (81-118,7)	<0,001

❖ Se muestran en la tabla exclusivamente los resultados estadísticamente significativos.

En las siguientes tablas, se muestran los resultados estadísticamente significativos entre los distintos parámetros medidos por ultracentrifugación Tabla 24 y Tabla 25.

Tabla 24. Correlación de los FRCVE.

	Proteína SA		PON		Glicerol	
	r	p	r	p	r	p
PCR-us	0,53	<0,001	-0,130	<0,06	-0,106	<0,07
Homocisteína	--	--	--	--	0,127	0,04
Cistatina C	--	--	--	--	--	--
PON	--	--	--	--	0,690	<0,001

Tabla 25. Correlación entre los parámetros medidos por ultracentrifugación.

	ApoAI		ApoB		cVLDL		cLDL		cHDL		npVLDL	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
cHDL	0,689	<0,001	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
mHDL	0,339	<0,001	-0,197	<0,001	-0,211	0,006	--	--	0,335	<0,001	--	--
mVLDL	--	--	0,329	<0,001	0,851	<0,001	-0,161	0,005	-0,326	<0,001	--	--
mLDL	--	--	0,701	<0,001	--	--	0,858	<0,001	-0,118	0,04	--	--
npLDL	--	--	0,895	<0,001	0,189	<0,001	0,882	<0,001	--	--	0,134	0,02
npVLDL	--	--	0,373	<0,001	0,914	<0,001	--	--	-0,165	0,004	--	--
cVLDL	--	--	0,395	<0,001	--	--	--	--	--	--	--	--
cLDL	--	--	0,73	--	--	--	--	--	--	--	--	--

En las tablas se muestran los hallazgos estadísticamente significativos en los que se puede observar una relación entre algunos de los parámetros lipídicos medidos por ultracentrifugación. Por ejemplo, se encuentra una correlación positiva entre los niveles de PCR-us, y de Proteína SA y una relación

inversa con la PON y el glicerol. Además, se encuentra una correlación positiva entre los niveles de glicerol y de homocisteína y los de PON.

Del mismo modo, en la tabla 25, se pueden observar las distintas correlaciones objetivadas en el estudio de ultracentrifugación en los pacientes de nuestra cohorte, significativamente estadístico.

IV.4 Asociación del perfil lipídico, los FRCV clásicos y los FRCVE con la angiografía y la evolución clínica del SCA.

Se incluyeron en el estudio 826 pacientes ingresados por un SCA, de los cuales 449 presentaron, en el estudio coronariográfico, una afectación monovaso y otros 377, multivaso. La media de la edad fue de 61,6 años, 2 años superior en los pacientes con afectación multivaso respecto a los que presentaron una obstrucción en una única arteria coronaria. Los FRCV fueron más prevalentes en el subgrupo de pacientes con afectación multivaso. Un 23,2% de los pacientes padeció una ECV previa, siendo la enfermedad vascular periférica significativamente más prevalente en los pacientes con afectación coronaria de más de un vaso.

La tabla 26 muestra las características epidemiológicas al ingreso por el SCA en relación con los hallazgos coronariográficos. Se puede observar que los pacientes con una afectación multivaso, tenían más edad y una mayor prevalencia de dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 que los pacientes con afectación en un único vaso.

Respecto a la presencia de ECV previa, estos pacientes con afectación de más de una arteria coronaria presentaban más enfermedad arterial periférica previa que los sujetos con afectación monovascular en el estudio angiográfico.

Tabla 26. Características epidemiológicas basales de los pacientes con SCA de acuerdo con la afectación del árbol coronario en el estudio CNG.

	MONOVASO	MULTIVASO	<i>p</i>
Sexo (varón), <i>n</i> (%)	351 (78,2)	305 (80,9)	0,3
Edad (años), <i>m</i>±<i>DE</i>	60,5 ± 13,2	63 ± 12	<0,001
PAS (mmHg), <i>m</i>±<i>DE</i>	135,3 ± 29,1	134,9 ± 34,9	0,9
PAD (mmHg), <i>m</i>±<i>DE</i>	78,5 ± 17,7	79 ± 17,3	0,7
Frecuencia cardíaca (lpm), <i>m</i>±<i>DE</i>	72,1 ± 16,7	72,5 ± 17,8	0,7
IMC (Kg/m²), <i>m</i>±<i>DE</i>	28,2 ± 3,8	28,3 ± 2,2	0,8
Tabaquismo activo, <i>n</i> (%)	220 (49)	176 (46,7)	0,5
HTA, <i>n</i> (%)	222 (49,4)	207 (54,9)	0,1
Dislipemia, <i>n</i> (%)	177 (39,4)	198 (52,5)	<0,0001
Diabetes mellitus tipo 2, <i>n</i> (%)	72 (16)	82 (21,8)	0,003
HbA1c (%), <i>m</i>±<i>DE</i>	7,3 ± 1,7	7,2 ± 1,4	0,7
Hiperuricemia, <i>n</i> (%)	16 (3,6)	19 (5)	0,3
Enfermedad renal crónica, <i>n</i> (%)	17 (3,8)	18 (4,8)	0,5
Enfermedad pulmonar, <i>n</i> (%)	47 (10,5)	40 (10,6)	0,9
Hepatopatía, <i>n</i> (%)	23 (5,1)	18 (4,8)	0,8
IAM familiar precoz, <i>n</i> (%)	64 (14,3)	52 (13,8)	0,8
ECV previa, <i>n</i> (%)	80 (17,8)	92 (24,4)	0,02
❖ Enfermedad arterial periférica, <i>n</i> (%)	15 (3,3)	31 (8,2)	0,001
❖ SCA, <i>n</i> (%)	60 (13,4)	63 (16,7)	0,2
❖ ACV, <i>n</i> (%)	15 (3,3)	13 (3,4)	0,9
❖ ACV isquémico, <i>n</i> (%)	12 (2,7)	11 (2,9)	0,8

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; ACV: accidente cerebrovascular; *m*: media; *DE*: desviación estándar.

Además, se analizó la relación de los FRCVE con la afectación del árbol coronario en la angiografía (Tabla 27).

Tabla 27. Relación de los FRCVE y la afectación del árbol coronario.

	MONOVASO			MULTIVASO			p
	n	m (DE)	Mediana (RIC)	n	m (DE)	Mediana (RIC)	
Lp(a), mg/dl	427	34,4 (33,2)	21 (8,3-54,4)	356	34,02 (35,7)	21,8 (8,3-47,9)	0,7
Hcy, nmol/L	447	12,5 (7,4)	11,1 (9-13,6)	376	12,4 (5,5)	11,4 (9,3-13,9)	0,5
Cistatina C, mg/l	446	1,1 (3,9)	0,8 (0,7-0,9)	375	0,9 (0,7)	0,8 (8,3-47,9)	0,1
PCR us, mg/l	448	10,6 (23,7)	3,8 (1,6-8,3)	376 (12,4)	12,4 (28,2)	4,1 (1,6-9,8)	0,4

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de los distintos FRCVE y la afectación angiográfica mono o multivaso.

La Tabla 28 muestra el perfil lipídico en los diferentes momentos evolutivos estudiados y su relación con el grado de afectación del árbol coronario estudiado por angiografía. Los niveles medios de las variables del perfil lipídico en el momento del evento, a los 24 meses y al final del periodo de seguimiento, de forma global y en función de la afectación del árbol coronario. El porcentaje de reducción del colesterol LDL a los 24 meses del SCA fue del 33,2% y, al final del período de seguimiento, del 39,1%. En los pacientes con afectación monovaso, los niveles de LDL se redujeron en un 30% a los dos años del SCA y en un 38,9% al final del seguimiento. Las respectivas reducciones porcentuales de colesterol LDL en los sujetos con afectación coronaria multivaso fueron del 33,9% y del 40,9%. No hubo diferencias significativas en los niveles medios de LDL a los 24 meses y al final del estudio, ni en total de la muestra (81,9 vs. 73,8 mg/dl; $p=0,11$) ni en aquellos con afectación monovaso (82,2 vs 75,1 mg/dl; $p=0,08$) o multivaso (81,4 vs 72,1 mg/dl; $p=0,8$).

Únicamente se encontraron diferencias significativas en los niveles de HDL en función de la afectación coronaria, en el momento del evento, con una concentración de HDL directamente superior en los pacientes con afectación multivaso.

Tabla 28. Perfil lipídico según afectación del árbol coronario en control evolutivo.

	TOTAL	MONOVASO	MULTIVASO	p
EVENTO				
Colesterol total, m (DE)	193,5 (46,3)	193 (45,6)	193,2 (42,1)	0,9
LDL, m (DE)	121,8 (40,4)	121,7 (40,1)	123,1 (38,7)	0,3
HDL, m (DE)	45,8 (12,9)	45,8 (13)	46,7 (12,4)	0,01
Triglicéridos, m (DE)	130,5 (147,5)	130,5 (147,5)	120,2 (74,7)	0,1
Colesterol no HDL, m (DE)	147,4 (46,1)	146,9 (42)	148,1 (50,6)	0,7
24 MESES				
Colesterol total, m (DE)	150,6 (33,7)	151,1 (34,7)	150,2 (32,6)	0,7
LDL, m (DE)	81,4 (25,9)	81,5 (26)	81,4 (25,9)	0,9
HDL, m (DE)	44,6 (12,1)	45,04 (11,7)	44,2 (12,5)	0,2
Triglicéridos, m (DE)	121,2 (72,7)	122,4 (79,4)	119,9 (63,7)	0,8
Colesterol no HDL, m (DE)	106 (31,5)	106,3 (33,5)	105,6 (29)	0,8
FIN DEL SEGUIMIENTO (2021-2022)				
Colesterol total, m (DE)	142,7 (36,1)	143,5 (38,1)	141,8 (33,5)	0,6
LDL, m (DE)	74,1 (30,9)	75,2 (33,4)	72,8 (27,5)	0,3
HDL, m (DE)	44,3 (11,9)	44,6 (12,44)	44 (11,3)	0,6
Triglicéridos, m (DE)	128,2 (72,9)	125,4 (67,1)	131,8 (79,8)	0,3
Colesterol no HDL, m (DE)	98,4 (33,8)	98,9 (36,3)	97,7 (30,4)	0,7

HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; m: media; DE: desviación estándar.

IV.5 Grado de consecución de objetivos lipídicos.

Dado que el estudio se extendió durante varios años, se consideraron los dos objetivos lipídicos recomendados por las Guías de Dislipemia de la ESC/EAS, los del año 2016 y los de su actualización del 2019, para los niveles plasmáticos de LDL en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular ^{52,64}.

IV.5.1 Guías ESC/EAS 2016.

En el momento del evento, por definición, 172 pacientes (20%) ya eran considerados de muy alto riesgo previo al evento por la presencia de una ECV previa. Del total de estos pacientes se encontraban en tratamiento hipolipemiante con estatinas 110 pacientes (64%). Recibían tratamiento con estatinas de baja intensidad 5 (4,5%), estatinas de moderada intensidad 45 (40,9%), estatinas de alta intensidad 41 (37,3%), combinación con ezetimibe 12 (11%), y otro tipo de combinaciones 7 (6,4%). Además, el LDL medio para estos pacientes de muy alto riesgo en el evento fue de 90,7 (33,7), y se encontraban dentro del objetivo lipídico de LDL por debajo de 70 mg/dl, según las guías ESC/EAS 2016, vigentes en ese momento, tan sólo 30 (27,8%).

A los 24 meses del SCA, el grado de consecución del objetivo de LDL era subóptimo, LDL<70 mg/dl en 207 pacientes (33,6%). Al final del seguimiento, año 2021-2022, tampoco se consiguió un LDL objetivo, tan solo 341 pacientes (54,4%) tenían LDL<70 mg/dl.

IV.5.2 Guías ESC/EAS 2019.

A los 24 meses del SCA, el grado de consecución del objetivo de LDL era subóptimo LDL<55 mg/dl en 56 pacientes (9,3%), de la misma manera, el control fue muy bajo al final del seguimiento tan solo 132 sujetos presentaban un LDL<55 mg/dl (21,1%) (figuras 8 y 9)

Figura 8. Porcentaje de consecución de objetivos de LDL según las Guías de práctica clínica a los 24 meses tras el evento.

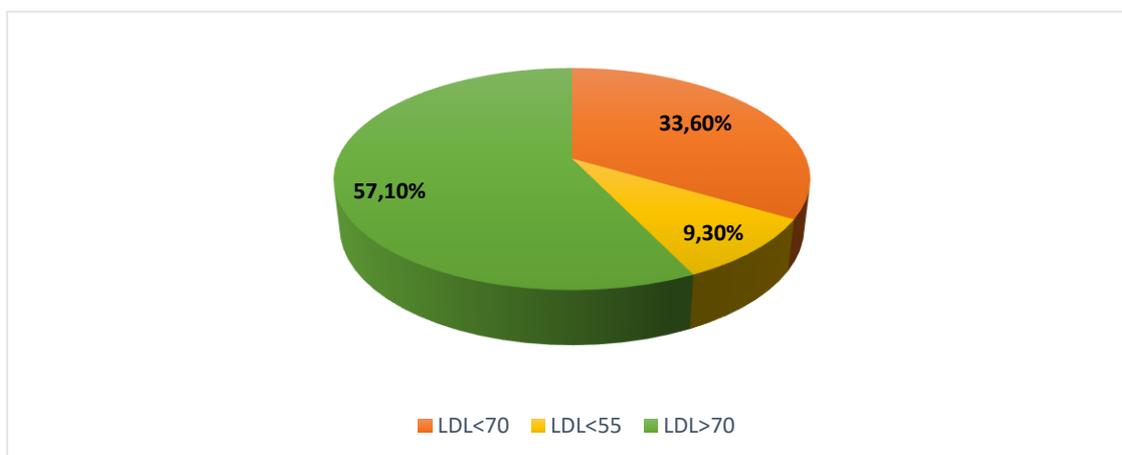
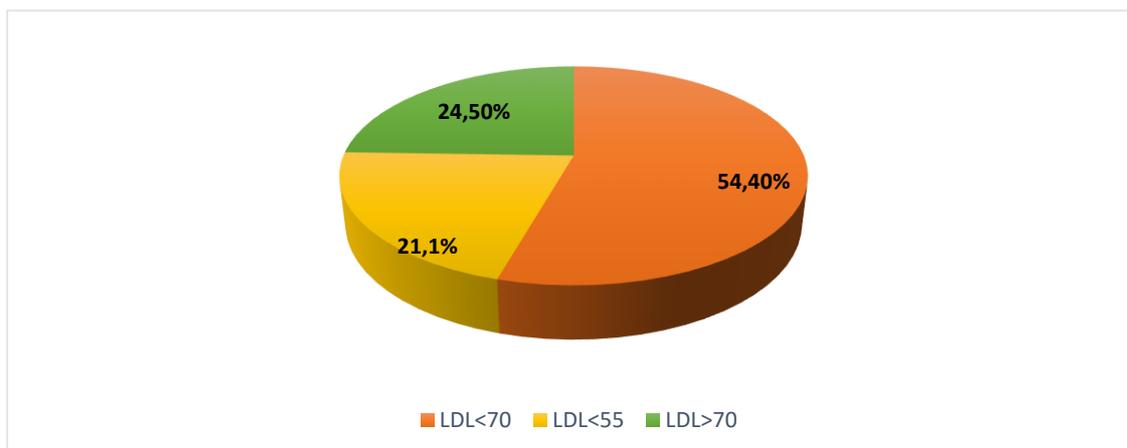


Figura 9. Porcentaje de consecución de objetivos de LDL según las Guías de práctica clínica al final del seguimiento (2021-2022).

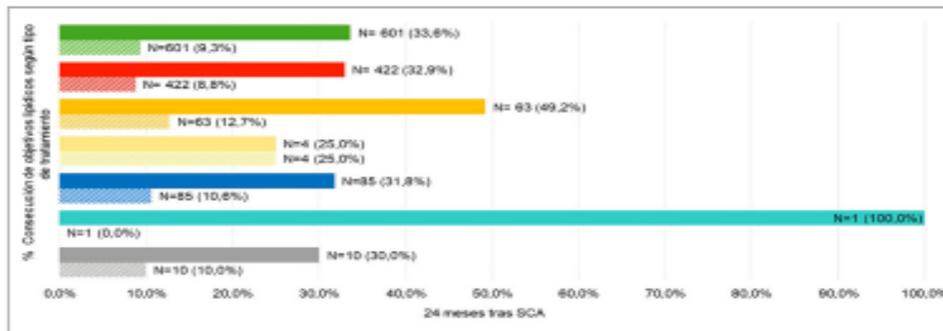


En la Figura 10 (10A y 10B) se muestra el grado de consecución del objetivo de LDL a los 24 meses del SCA y al final del período de seguimiento, en función de la terapia hipolipemiente recibida por los pacientes.

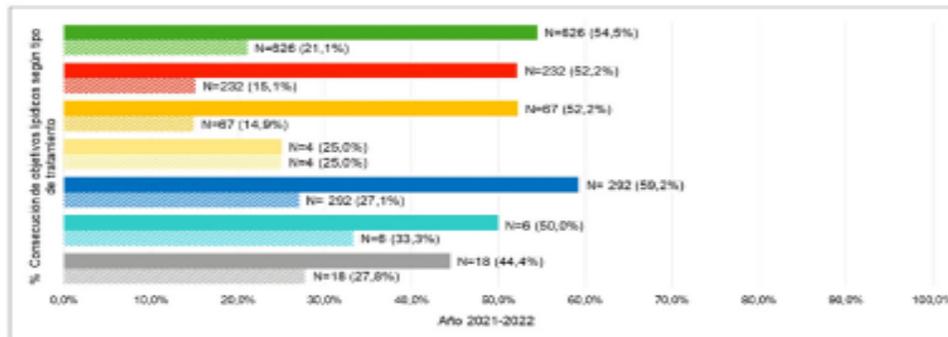
Como se puede observar en las figuras, cerca del 70% recibía estatinas de alta intensidad a los 24 meses del evento y solo 1 de cada 4 sujetos tenía niveles de LDL por debajo de 70 mg/dl. Además, se observa que el uso de tratamiento hipolipemiente de mayor intensidad, combinación y/o lpcsk9, permitió un porcentaje de consecución de objetivos lípidos superior respecto a los pacientes que fueron tratados con terapias hipolipemiantes de menor intensidad.

Figura 10A y 10B. A) Porcentaje de consecución de objetivo de LDL según el tipo de tratamiento hipolipemiante (24 meses). En 16 pacientes no estaba recogido su tratamiento o no recibían ningún hipolipemiante. B) Porcentaje de consecución de objetivo de LDL según el tipo de tratamiento hipolipemiante (fin de seguimiento). En 7 pacientes no estaba recogido su tratamiento o no recibían ningún hipolipemiante.

A



B



IV.5.3 Grado de consecución del objetivo lipídico en función de los niveles de Lp(a).

Considerando los niveles de Lp(a) basales y empleando la fórmula de Dahlen para la corrección de los niveles de LDL en función de las concentraciones plasmáticas de Lp(a)¹²⁹, el porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos lipídicos se incrementó. Así, a los 24 meses desde el SCA aumentó en un 40,8% (33,6 vs 56,8) el grado de consecución de objetivos respecto a las recomendaciones ESC/EAS 2016 y al final del seguimiento, el porcentaje de incremento fue del 46,4% (21,1% vs 39,4%) respecto a las recomendaciones de las guías ESC/EAS del año 2019.

IV.5.4 Grado de consecución de objetivos según la afectación angiográfica.

En la Figura 11 (11A y 11B) se analizó también el grado de consecución de objetivos con relación al tratamiento hipolipemiente y al grado de afectación coronaria angiográfica, monovaso o multivaso. A los 24 meses tras el evento, el empleo mayoritario de tratamiento, en aquellos pacientes que alcanzaron el objetivo lipídico recomendado por las guías ESC/EAS 2019 fue: un régimen de estatina de moderada intensidad, tanto para los pacientes con afectación monovaso o multivaso, alcanzando respectivamente el objetivo lipídico el 40% y el 60,7% de los que recibieron esta terapia. Al final del seguimiento, la distribución fue la siguiente: en los pacientes con afectación monovaso la mayoría de los que alcanzaron objetivos lipídicos recibía un tratamiento hipolipemiente combinado, alcanzando objetivos el 26,3%, y en el subgrupo de pacientes con afectación coronaria multivaso, el tratamiento con iPCSK9, consiguió que alcanzara el objetivo lipídico el 33,3%.

Figuras 11A y 11B. A) Porcentaje de consecución de objetivo de LDL según el tipo de tratamiento hipolipemiante y afectación del árbol coronario (24 meses). B) Porcentaje de consecución de objetivo de LDL según el tipo de tratamiento hipolipemiante y afectación del árbol coronario (fin de seguimiento).



IV.6 Características de los pacientes, los FRCVE y características del evento en función de los niveles objetivo de LDL al final del seguimiento.

Tabla 29. Características generales de los pacientes en función de los niveles LDL al final del seguimiento.

	Niveles de LDL			p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	<55 mg/dl	55-100 mg/dl	>100 mg/dl			
Edad, m (DE)	62,5 (47,3)	61,5 (14,8)	60,7 (76,8)	0,4	0,2	0,6
Sexo, varón, n (%)	103 (78,8)	335 (80,7)	62 (78,5)	0,4	0,2	0,7
Fumador, n (%)	51 (38,6)	210 (50,6)	36 (45,6)	0,02	0,3	0,4
HTA, n (%)	76 (57,6)	208 (50)	40 (50,6)	0,1	0,3	0,9
Dislipemia, n (%)	62 (47)	181 (43,6)	38 (48,1)	0,5	0,9	0,5
Tto. hipolipemiante, n (%)	38 (28,8)	111 (26,7)	25 (31,6)	0,7	0,6	0,4
DM2, n (%)	26 (19,7)	73 (17,6)	14 (17,7)	0,6	0,7	0,8
ECV previa, n (%)	37 (28)	73 (17,6)	18 (22,8)	0,009	0,1	0,9
IAM previo, n (%)	26 (19,7)	52 (12,5)	12 (17,7)	0,04	0,7	0,2
IAM familiar precoz, n (%)	17 (12,9)	59 (14,2)	14 (15,2)	0,9	0,6	0,8

Tabla 30. FRCVE en función de los niveles LDL al final del seguimiento.

	Niveles de LDL			p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	<55 mg/dl	55-100 mg/dl	>100 mg/dl			
Lp(a) > 50 mmol/dl, n (%)	36 (28,1)	86 (21,8)	19 (25,3)	0,1	0,7	0,5
Homocisteína > 15 nmol/L, n (%)	21 (16)	79 (19)	9 (11,4)	0,4	0,4	0,1
Cistatina C > 0,95 mg/l, n (%)	30 (22,7)	106 (25,5)	15 (19)	0,5	0,5	0,2
PCR-us > 3 mg/l, n (%)	72 (54,5)	236 (56,9)	47 (59,5)	0,6	0,5	0,7

Tabla 31. Características del evento SCA de los en función de los niveles LDL al final del seguimiento.

	Niveles de LDL			p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	<55 mg/dl	55-100 mg/dl	>100 mg/dl			
IAMCEST, n (%)	132 (84,8)	351 (84,6)	67 (84,8)	0,9	0,9	0,9
IAMSEST, n (%)	13 (9,8)	57 (13,7)	10 (12,7)	0,3	0,7	0,9
Angina inestable, n (%)	3 (2,3)	1 (0,2)	2 (2,5)	0,07	0,7	0,1
Trombosis stent, n (%)	4 (3)	6 (1,4)	0	0,4	0,3	0,6

Tabla 32. Manejo durante el seguimiento de los pacientes en función de los niveles LDL al final del seguimiento.

	Niveles de LDL			p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	<55 mg/dl	55-100 mg/dl	>100 mg/dl			
Alta de cardiología, n (%)	11 (8,3)	44 (7)	13 (16,5)	0,6	0,1	0,2
LDL en objetivo en el momento del alta de cardiología, n (%)	5 (3,8)	18 (4,3)	3 (3,8)	0,9	0,7	0,9
Tipo de tratamiento en el momento del alta de cardiología						
Baja intensidad, n (%)	1 (0,75)	1 (0,2)	0	0,9	0,8	0,4
Moderada intensidad, n (%)	0	5 (1,2)	2 (2,5)	0,5	0,3	0,7
Alta intensidad, n (%)	10 (7,6)	30 (7,2)	9 (11,4)	0,9	0,5	0,3
Ezetimibe en combinación, n (%)	0	3 (0,7)	0	0,8	-	0,9
Cambio de tratamiento, n (%)	41 (31)	156 (37,6)	22 (27,8)	0,2	0,7	0,1

IV.7 Manejo del tratamiento hipolipemiante en la evolución de los pacientes tras un SCA.

Tratamiento hipolipemiante en el momento del evento

En el momento del evento, 234 pacientes (28,3%) recibían tratamiento hipolipemiante, Tabla 33. De ellos, 103 (44%) de los que presentaron afectación de un solo vaso y en 131 (56%) en los que se evidenció una lesión en más de una arteria coronaria.

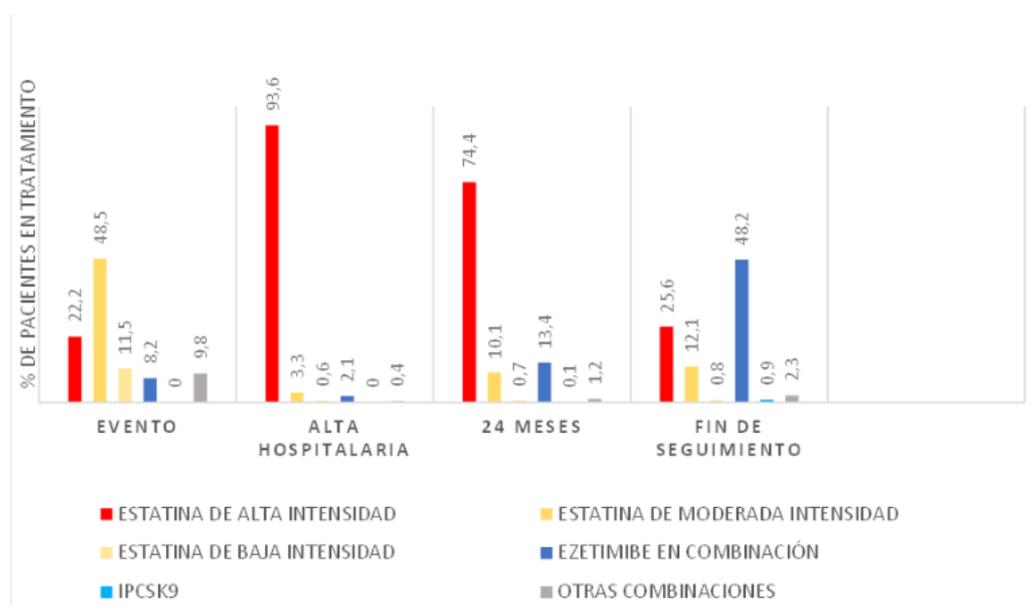
Tabla 33. Tratamiento hipolipemiante prescrito en los pacientes en el momento del evento.

Tipo de tratamiento hipolipemiante	
Estatina de baja intensidad, n (%)	27 (11,5)
Estatina de moderada intensidad, n (%)	113 (48,5)
Estatina de alta intensidad, n (%)	52 (22,2)
Ezetimibe en combinación, n (%)	19 (8,2)
Otras combinaciones, n (%)	23 (9,8)
Total, n (%)	234 (100,0)

Tratamiento hipolipemiante prescrito al alta y durante el seguimiento.

El tratamiento hipolipemiante pautado en el momento del alta hospitalaria y el prescrito a los pacientes vivos a los 24 meses y al final del seguimiento se muestra en la Figura 12.

Se puede observar un empleo mayoritario de estatinas de alta intensidad y un bajo uso de las combinaciones de estatina y ezetimibe, en el momento del alta hospitalaria. Sin embargo, la tendencia, durante el periodo de seguimiento, fue hacia una mayor prescripción de terapia hipolipemiante combinada, principalmente estatinas de alta y moderada intensidad y ezetimibe (cercana al 50%) y un escaso uso de los iPCSK9.

Figura 12. Tratamiento hipolipemiante de pacientes con SCA.

*IPCSK9: inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kesina tipo 9.

Cambios en el tratamiento hipolipemiante

Se realizaron modificaciones en el tratamiento hipolipemiante, Tabla 34, en el 36,6% de los pacientes, en los primeros 24 meses de seguimiento. Así, se aumentó la dosis de la estatina en el 23,7%, se añadió fenofibrato en un 1,4%, se asoció ezetimibe en un 27,2%, se cambió a otra estatina de la misma intensidad en un 1,1%, se aumentó la potencia de la estatina y se coadministró ezetimibe en el 1,4%, y se redujo la dosis de la estatina o se retiró el tratamiento en un 29,7% de los pacientes.

El motivo, registrado en la historia clínica electrónica, de la suspensión de la terapia hipolipemiante fue: mialgias (14,5%), otros síntomas atribuidos al tratamiento con estatinas (astenia, disfunción eréctil, vasoespasmo) (8,4%), alteración del perfil hepático (4,8%), aumento de los niveles de CPK (2,4%) y a petición del paciente (1,2%). En el resto de los casos (68,7%) no estaba registrada, en la historia clínica electrónica, la causa de la retirada de la medicación hipolipemiante.

Tabla 34. Cambios en el tratamiento hipolipemiante en los primeros 24 meses y motivos de la reducción o retirada del tratamiento.

	n (%)
Aumento de la dosis de estatina	55 (19,7)
Asociación de fenofibrato	4 (1,4)
Asociación de ezetimibe	79 (28,3)
Cambio a estatina de la misma intensidad	43 (15,4)
Reducción o retirada del tratamiento	83 (29,7)
❖ Mialgias	10 (12)
❖ Alteración del perfil hepático	18 (21,7)
❖ Aumento de CPK	3 (3,6)
❖ Sintomatología clínica: astenia disfunción eréctil y vasoespasmo	5 (6)
❖ A petición del paciente	2 (2,4)
Por decisión facultativa sin causa justificada en historia clínica	45 (54,2)
Otros cambios*	15 (5,4)

Creatinquinasa (CPK). *Otras modificaciones terapéuticas, como el inicio de una estatina, la asociación de un fibrato, la retirada de ezetimibe o la adición de ácidos grasos omega-3.

Cabe destacar que, respecto al objetivo de LDL <70 mg/dl de las Guías ESC/EAS de 2016, el mayor porcentaje de pacientes que lo alcanzaron al final del periodo del estudio (año 2021-2022), está representado por aquellos en tratamiento con combinaciones de estatinas y ezetimibe (59,2%). Sin embargo, el grado de consecución del objetivo lipídico de acuerdo con la actualización de las Guías ESC/EAS del año 2019 (LDL <55 mg/dl), fue del 27,1% con estas combinaciones, mientras que el uso de estatinas de alta intensidad, en monoterapia, solo permitió alcanzar el objetivo de LDL <55 mg/dl en un 15,1% de los pacientes al final del seguimiento. Solamente 6 pacientes fueron tratados con fármacos IPCSK9 durante el periodo de estudio.

IV.8 Recurrencia del SCA y mortalidad en la cohorte.

A lo largo del seguimiento, 179 pacientes presentaron un evento recurrente tipo SCA (22,1%) de los cuales 118 (14,6%) lo presentaron durante los primeros 2 años. A partir del segundo año de seguimiento desde el evento hasta el final del periodo de estudio, 95 pacientes padecieron una recurrencia del SCA

(Tabla 35). El número de pacientes con un SCA recurrente en los primeros 6 meses fue de 31; entre los 6 y los 12 meses la cifra fue de 37 y 50 pacientes tuvieron un nuevo SCA durante el segundo año tras el evento inicial.

Tabla 35. Eventos coronarios recurrentes de los pacientes con SCA incluidos en el estudio.

	24 MESES	24 MESES-FIN DEL SEGUIMIENTO
Total, n (%)	118 (14,6)	95 (12,5)
SCACEST, n (%)	20 (16,9)	16 (16,8)
SCASEST, n (%)	16 (13,6)	36 (37,9)
Ángor con revascularización, n (%)	83 (70,3)	43(45,3)

Tabla 36. Características generales de los pacientes con evento recurrentes.

Variable	
Edad, m (DE)	58,6 (12,6)
Sexo, varón, n (%)	139 (77,7)
Fumador, n (%)	81 (45,3)
HTA, n (%)	86 (48)
Dislipemia, n (%)	97 (54,2)
Tratamiento hipolipemiante previo, n (%)	10 (5,6)
DM2, n (%)	39 (21,8)
ECV previa, n (%)	52 (29,1)
IAM previo, n (%)	46 (25,7)
IAM familiar precoz, n (%)	32 (17,9)

Tabla 37. Recurrencia global: Regresión logística multivariable.

	OR	CI 95%	p
Edad	1,04	1,02-1,06	<0,001
Tabaquismo	1,96	1,18-3,24	0,009
ECV previa	1,79	1,04-3,09	0,037
FEVi al alta hospitalaria	1,02	0,99-1,04	0,09

*FEVi: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Tabla 38. Recurrencia a los 24 meses: Regresión logística multivariable.

	OR	CI 95%	p
Sexo (varón), n (%)	1,83	1,11-3,02	0,018
Edad, n (%)	1,03	1,01-1,05	<0,001
ECV previa, n (%)	2,64	1,65-4,22	<0,001

*Ajustado por: edad, sexo, tabaco, DM, Lpa>50, HTA, ECV previa, FG, afectación monovaso o multivaso, FEVi al alta hospitalaria e inclusión en rehabilitación cardíaca.

Tabla 39. Recurrencia en relación con la afectación angiográfica.

	CNG MONOVASO	CNG MULTIVASO	p
Recurrencia a los 2 años, n (%)	55 (12,4%)	63 (17,2)	0,058
Recurrencia seguimiento, n (%)	50 (11,3%)	45 (12,3)	0,69
Recurrencia global, n (%)	88 (19,9%)	91 (24,8)	0,09

Tabla 40. Perfil de FRCVE en función de la recurrencia de eventos CV.

	Recurrencia		p
	SI (n = 179)	NO (n= 630)	
Lp (a) \geq 50 mmol/dl, n (%)	51 (28,5)	141 (22,4)	0,11
Homocisteína \geq 15 nmol/l, n (%)	23 (12,9)	120 (19)	0,07
Cistatina C \geq 0,95 mg/l, n (%)	42 (23,5)	145 (23)	0,98
PCR-us \geq 3 mg/l, n (%)	102 (56,9)	359 (56,9)	0,93

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles elevados de FRCVE y la recurrencia en el seguimiento.

Recurrencia y objetivos lipídicos

Los porcentajes de consecución del objetivo de LDL colesterol a los 2 años, en los pacientes con un evento recurrente respecto a aquellos que no tuvieron una recurrencia fueron: LDL < 70 mg/dl; 29,4% vs 35,3% (p=0,34) y LDL < 55 mg/dl; 7,1% vs 10,1% (p=0,49), respectivamente. Al final del seguimiento estos datos fueron: LDL < 70 mg/dl; 56,9.3% vs 53,8 % (p=0,59) y LDL < 55 mg/dl 24,6% vs 20,3% (p=0,34). De los pacientes que ya habían tenido un segundo evento en los primeros 24 meses, 34 de ellos tuvieron al menos un tercer episodio de SCA. Cabe destacar que, de ellos, al final del seguimiento, alcanzaron un objetivo lipídico de LDL < 55 mg/dl, tan sólo 2 pacientes y ninguno de ellos tenía un nivel de LDL < 40 mg/dl. En términos de mortalidad y recurrencia global, el porcentaje de pacientes que presentaron una recurrencia y fallecieron (26,8%) fue superior a aquellos pacientes que no tuvieron una recurrencia y fallecieron en el seguimiento (20,8%), con un p 0,08.

Mortalidad

Respecto a la mortalidad, el 22,2% de los pacientes (n=183) fallecieron a lo largo del seguimiento, un 7,6% de ellos (n=63) en los primeros 24 meses. La principal causa de muerte fue un evento cardiovascular recurrente (27,9%), seguida de la enfermedad neoplásica (27,3).

Tabla 41. Mortalidad global según causas.

CAUSAS	n (%)
Neoplasia	50 (27,3)
<i>Neoplasia pulmón</i>	22 (12)
<i>Neoplasia orofaringe</i>	3 (1,6)
<i>Neoplasia colorrectal</i>	2 (1,1)
<i>Neoplasia gástrica</i>	3 (1,6)
<i>Neoplasia páncreas</i>	4 (2,2)
<i>Neoplasia próstata</i>	5 (2,7)
<i>Neoplasia vesical</i>	3 (1,6)
<i>Neoplasia carcinoide</i>	1 (0,5)
<i>Neoplasia SNC</i>	1 (0,5)
<i>Neoplasia de origen desconocido</i>	2 (1,1)
<i>Colangiocarcinoma</i>	1 (0,5)
<i>Neoplasia hematológica</i>	3 (1,6)
MACE	51 (27,9)
TV	3 (1,6)
IAM	27 (14,8)
IC	16 (8,7)
ACVA	5 (2,7)
Shock séptico	3 (1,6)
Enfermedad renal crónica terminal	3 (1,6)
Neumonía por SARS-CoV2	3 (1,6)
Neumonía comunitaria	11 (6)
Hepatopatía	3 (1,6)
Episodio autolítico	1 (0,5)
Deterioro cognitivo evolucionado	6 (3,3)
Obstrucción intestinal	1 (0,5)
Complicaciones postquirúrgicas	2 (1,1)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3 (1,6)
Parada cardiorrespiratoria	4 (2,2)
Desconocida	18 (9,8)
Total	183 (100)

Mortalidad y FRCVE.Lp (a)**Tabla 42.** Mortalidad en el evento en función de los niveles de Lp(a).

Mortalidad	Lp(a)		p
	≥50 mmol/dl	<50 mmol/dl	
Evento, n (%)	4 (2)	12 (2)	0,9
Primeros 24 meses, n (%)	15 (7,7)	45 (7,7)	0,9
Final del seguimiento, n (%)	50 (25,5)	121 (20,6)	0,2

Cistatina C

En el primer evento, fallecieron 10 pacientes lo que supone un 58,8% del total de exitus durante el ingreso en el primer evento, como se puede observar en la Tabla 43. Niveles elevados de Cistatina C en el momento del evento, se relaciona con un aumento de la mortalidad de manera significativa.

Tabla 43. Mortalidad en el evento en función de los niveles de Cistatina C.

Mortalidad	Cistatina C		P
	≥0,95 mg/l	<0,95 mg/l	
Evento, n (%)	10 (5,1)	7 (1,1)	0,007
Primeros 24 meses, n (%)	39 (20)	24 (3,8)	<0,001
Final del seguimiento, n (%)	42 (21)	140 (22,4)	0,9

De acuerdo con literatura previa ^{28,29,31}, y con los hallazgos descritos en la tabla 43, la elevación de Cistatina C podría ser utilizado como indicador de mortalidad en el evento. Con relación al seguimiento y los niveles de Cistatina C, en los primeros dos años desde el evento, fallecieron 38 pacientes con Cistatina C elevada. El 61,9% del total de los exitus, tenían Cistatina C elevada. Al final del seguimiento, 42 pacientes fallecieron con cistatina c >0.95, lo que supone el 23% del total de exitus durante el seguimiento, aunque en este caso, no se encontró una relación estadísticamente significativa.

Como se puede observar en la Tabla 44 se observó que los pacientes con niveles de cistatina C > 0,95 mg/l presentaron un peor pronóstico con mayor mortalidad hospitalaria tanto en el evento como durante el seguimiento a los 24 meses (p = 0,007 vs p= 0,017, respectivamente). La cistatina C demostró

ser predictor independiente de mortalidad en el evento (OR = 3,7; IC95%, 1,42-9,84) y a los 24 meses (OR = 3,33; IC95%, 1,24-8,96), que se mantiene constante en un modelo multivariable ajustado por la edad, la fracción de eyección, los niveles PCR-us y FG, los pacientes con cistatina C > 0,95 con una mayor mortalidad hospitalaria a los 24 meses, sin embargo, se canceló tras el ajuste en el momento del evento.

Tabla 44. Niveles de Cistatina C y mortalidad en el evento, a los 24 meses y al final del seguimiento. Regresión logística multivariable.

	Univariable		Multivariable	
Mortalidad en el evento				
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Niveles de Cistatina C $\geq 0,95$ mg/l	3,74 (1,42-9,84)	0,007	1,09 (0,72-16,95)	0,95
Mortalidad a los 24 meses				
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Niveles de Cistatina C $\geq 0,95$ mg/l	5,82 (3,41-9,93)	<0,001	3,37 (1,26-9,07)	0,016
Mortalidad en el evento				
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Niveles de Cistatina C $\geq 0,95$ mg/l	0,98 (0,67-1,45)	0,93	0,74 (0,39-1,39)	0,35

Homocisteína

Tabla 45. Mortalidad en el evento en función de los niveles de Homocisteína.

Mortalidad	Homocisteína		p
	≥ 15 nmol/l	<15 nmol/l	
En el evento, n (%)	4 (2,7)	13 (1,9)	0,52
Primeros 24 meses, n (%)	21 (14,3)	42 (6,2)	<0,001
Final del seguimiento, n (%)	36 (24,5)	147 (21,7)	0,5

La OR cruda respecto a la mortalidad a los 24 meses para la Hcy>15 nmol/l fue de 2,52 (1,44-4,39; $p<0,001$). En el análisis multivariable ajustado por ajustado por la edad, la fracción de eyección, los niveles PCR-us y FG, la asociación se mantuvo significativa: OR 2,99 (1,17-7,67), $p=0,023$.

Tabla 46. Mortalidad en el evento en función de los niveles de PCR-us.

Mortalidad	PCR-us		p
	≥3 mg/dl	<3 mg/dl	
En el evento, n (%)	13 (2,7)	4 (1,1)	0,1
Primeros 24 meses, n (%)	50 (10,5)	13 (3,7)	<0,001
Final del seguimiento, n (%)	109 (23)	74 (21)	0,5

La OR cruda respecto a la mortalidad a los 24 meses para niveles de PCR>3 mg/dl fue de 3,18 (1,12-9,04; $p=0,03$). En el análisis multivariable ajustado por ajustado por la edad, la fracción de eyección y FG, la asociación se mantuvo significativa: OR 3,07 (1,64-5,76), $p<0,001$.

Recurrencia, mortalidad y su relación con la afectación angiográfica.

No se encontraron diferencias significativas ni en la mortalidad ($n=90$, 20% vs. $N=93$, 24.7%; $p=0,1$) ni en términos de recurrencia ($n=50$, 10,9% vs. $n=45$, 11, 2%; $p=0,69$) en función de la afectación monovaso o multivaso, respectivamente de manera global.

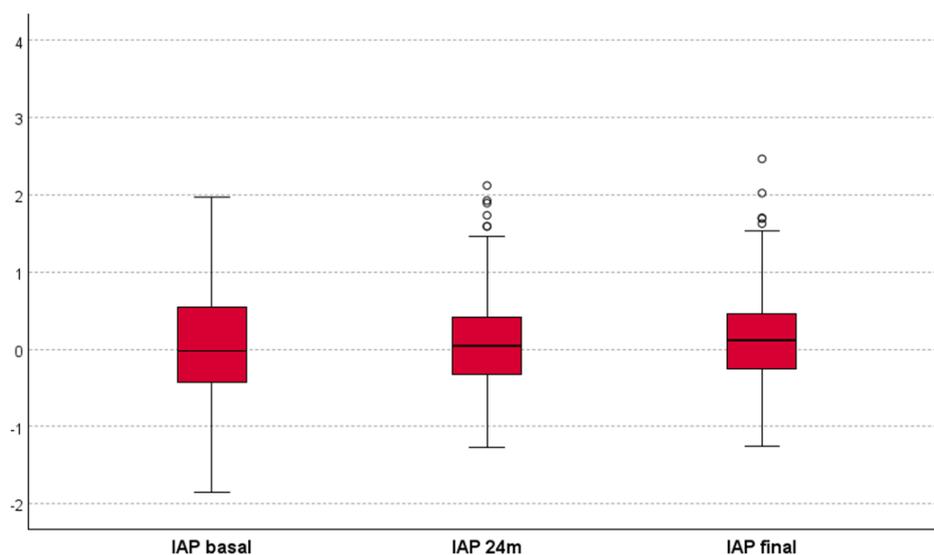
En los primeros 24 meses de seguimiento tras el evento inicial, existe una tendencia estadística a la recurrencia en aquellos pacientes con afectación multivaso respecto a los pacientes con afectación monovaso ($n=63$, 17,21% vs $n=55$, 12,4%, $p=0,09$).

IV.9 Índice aterogénico del plasma.

La transformación logarítmica del cociente entre la concentración molar de triglicéridos y de colesterol HDL muestra una correlación positiva con la tasa de esterificación de las HDL y una correlación inversa con el tamaño de las LDL y se ha propuesto un índice aterogénico del plasma (\log_{10} [TG/cHDL])

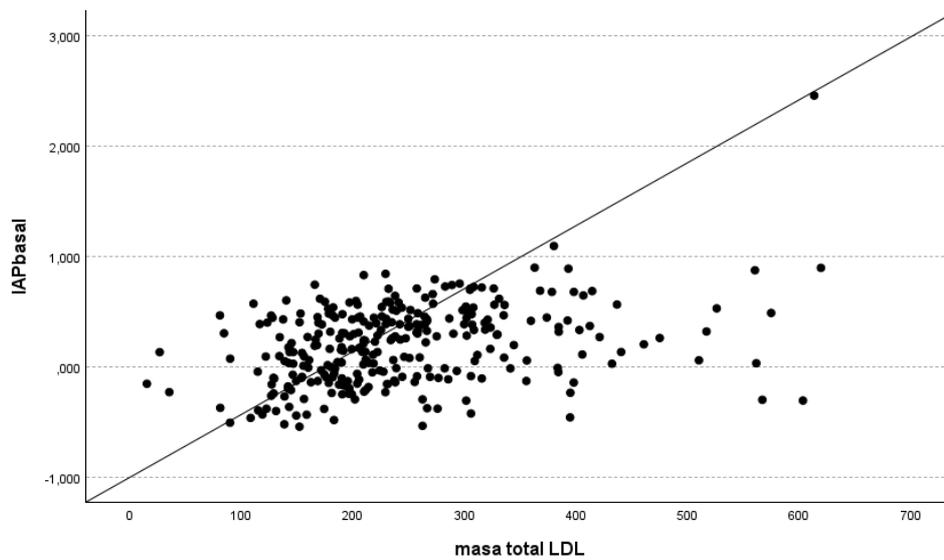
por encima de 0,5 como punto de corte indicativo de riesgo aterogénico¹³⁰. Como ya se ha señalado, el índice aterogénico del plasma (AIP), calculado a partir de los niveles de que se calcula en base a los TG séricos y de colesterol HDL, es uno de los índices indicadores del estado aterogénico, y se ha utilizado para evaluar el alcance de la dislipidemia y predecir el potencial de desarrollar ECV. Por ello y tomando como valores de referencia los ya comentados: <0,11 (bajo riesgo), 0,11-0,21 (riesgo moderado) y >0,21 (riesgo alto) ^{131,132}. Como se muestra en la Figura 13, el IAP calculado en los 3 momentos temporales del estudio, muestra una tendencia, no significativa, hacia niveles más altos incluso al final del seguimiento.

Figura 13. IAP en el evento, a los 24 meses y al final del seguimiento



En el momento del evento la mediana del IAP fue de -0,00326 (RIC -0,196-0,236), a los 24 meses de 0,029 (RIC -0,154-0,206), y al final del seguimiento de 0,0561 (RIC -0,132-0,236). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

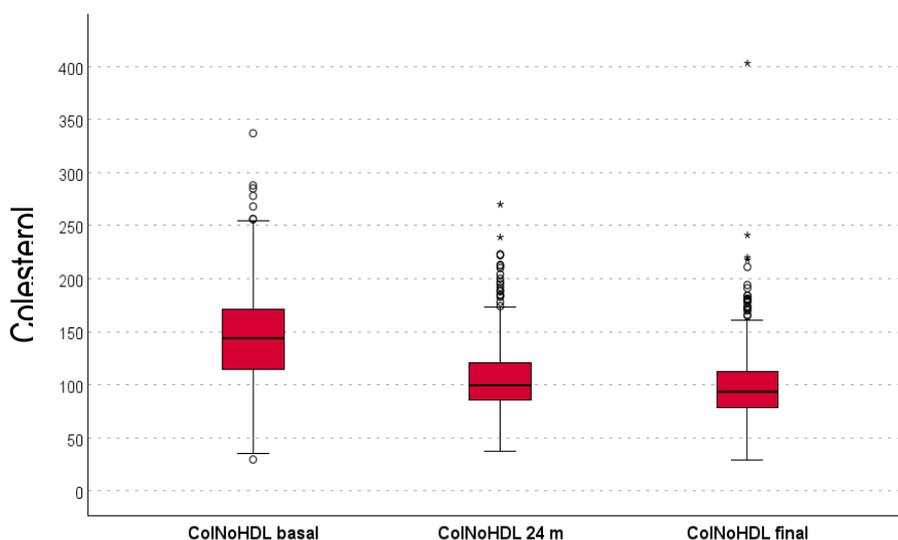
Mediante el estudio de ultracentrifugación, se observó que los vales de IAP basales, se relacionaron de manera significativa con la masa total de LDL ($r=0,35$, $p<0,001$) como se puede ver en la figura 14 y existía una tendencia a un mayor número de partículas de LDL.

Figura 14. Correlación entre la masa total de LDL y el IAP.

Además, el porcentaje de pacientes con $IAP > 0,21$, es decir, de alto riesgo, fue incluso superior al final del seguimiento, de un 27,2%, en el momento del evento de un 26,4% y a los 24 meses de un 24,3%.

IV.10 Riesgo residual.

El riesgo residual (RR) lipídico recae principalmente, tal y como se ha descrito previamente, sobre los niveles de Lp(a) y la dislipemia aterogénica, caracterizada por un aumento de TG y LPRT. Los niveles de colesterol no HDL han sido propuestos como objetivo secundario por las directrices más recientes ESC/EAS 2019 se muestran en la Figura 15.

Figura 15. Evolución en los niveles del colesterol no HDL.

Si analizamos que niveles de colesterol no HDL tenían aquellos pacientes que consiguieron el objetivo de LDL a los 24 meses (LDL <70mg/dl) y al final del seguimiento (LDL < 55 mg/dl), podemos ver que la media de colesterol no HDL para estos pacientes fue de $80,9 \pm 13,9$ mg/dl y de $69,9 \pm 14,6$ mg/dl, respectivamente. Si consideramos el colesterol no HDL como un objetivo secundario, según la última actualización en 2021 Guía ESC sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica²⁰, a los 24 meses se encontraban en objetivo secundario para el colesterol no HDL (considerando un colesterol no HDL < 100 mg/dl) un 33,7% (n=206), y al final del seguimiento (colesterol no HDL < 85 mg/dl), un 21,1% (n=132). En las figuras 16 y 17 se puede observar la relación entre los niveles de LDL y no HDL de manera temporal.

Pacientes de muy alto riesgo en objetivo de LDL, objetivo secundario: ApoB.

Se analizaron los niveles de ApoB en aquellos pacientes de muy alto riesgo CV que presentaron el primer evento con LDL objetivo, < 70 mg/dl (n=38), estudiamos los niveles de ApoB. El 52,6% (n=20), tienen unos niveles de ApoB por debajo de 65 mg/dl y una recurrencia del SCA durante el seguimiento en estos pacientes del 38,9% (n=7).

Figura 16. Niveles de LDL colesterol a lo largo del seguimiento.

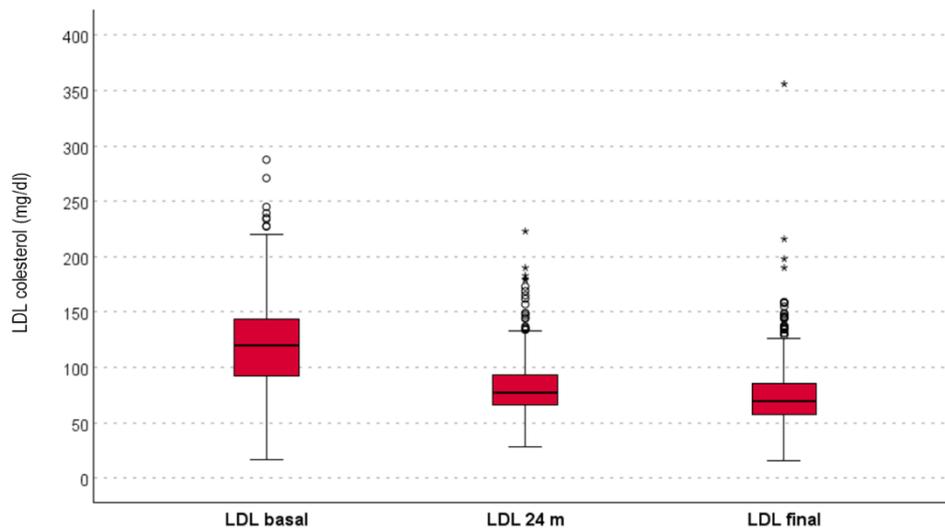
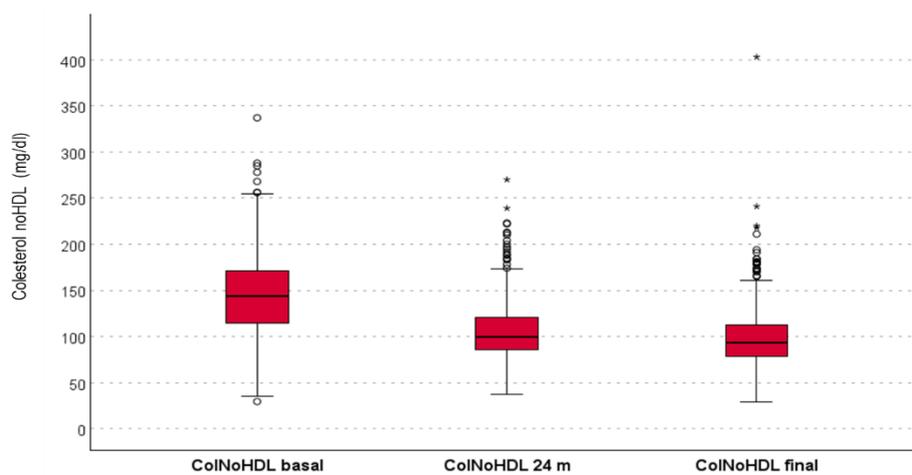


Figura 17. Niveles de colesterol no HDL a lo largo del seguimiento.



IV.11 Derivación a una Unidad especializada.

Pacientes derivados a la Unidad de lípidos.

A lo largo del seguimiento, tan sólo 8 pacientes fueron derivados a la Unidad de Lípidos del hospital.

Pacientes derivados a la Unidad de Rehabilitación Cardíaca.

Se derivaron para valoración por la Unidad de Rehabilitación Cardíaca 179 pacientes (22,1%), completando el programa el 81% de ellos.

Pacientes dados de alta del Servicio de Cardiología durante el seguimiento.

Se estudió el manejo clínico por parte de los facultativos del Servicio de Cardiología, responsables del seguimiento tras el SCA, en los primeros 24 meses tras el evento.

Fueron dados de alta 90 pacientes, de los cuales se encontraban en el objetivo según las guías vigentes en ese momento (LDL < 70 mg/dl) tan solo 31 pacientes (34,4%). Por tanto, el 65,6 % de los pacientes en el momento del alta de Cardiología estaban fuera de objetivos en los primeros dos años tras el evento. En ese momento temporal, la mayoría de los pacientes (84,1%) recibían un tratamiento hipolipemiante basado en estatinas de alta intensidad.

Evaluación de los pacientes sin control lipídico durante el seguimiento.

Se obtuvo un LDL de control de 626 pacientes, del total de 826 pacientes incluidos en el estudio. 183 pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento, por lo tanto, hay 17 pacientes que no se realizaron control a lo largo del seguimiento. Estos 17 pacientes, el 88,2% eran varones, el 58,8% eran fumadores activos, 35,3% tenían un diagnóstico de HTA y un 52,9 de dislipemia previo al ingreso por SCA, de estos últimos un 29,4% estaban ya con tratamiento hipolipemiante. El 11,8% eran diabéticos, el 23,5% tenían diagnóstico de ECV establecida previa, el 17,6% tenían antecedentes familiares de IAM precoz y también de IAM previo. Tenían una edad media de 57,8 (12,7%), inferior al resto de pacientes con SCA.

Fueron dados de alta de cardiología 4 pacientes (23,5%) durante el seguimiento. 6 de ellos se registra en la historia clínica que es el propio paciente el que abandona el seguimiento, con un predominio de patología psiquiátrica previa reflejado en la historia clínica con falta de adherencia al seguimiento en 5 de ellos. Del resto no se refleja el motivo de su discontinuación del seguimiento. No se registraron cambios en el tratamiento hasta finalización del seguimiento en ningún de los pacientes. De estos 17 pacientes, se registró recurrencia del evento en un solo paciente, 5,9%, en los primeros 24 meses.

La media de colesterol LDL de estos pacientes fue de $98,92 \text{ mg/dl} \pm 37,6$, mediana de 78 mg/dl (RIC 72-142) en la última determinación previo a la finalización del estudio. Ninguno de estos pacientes alcanzó objetivo lipídico en las últimas determinaciones $<55 \text{ mg/dl}$, y sólo 4 tenían un $\text{LDL} < 70 \text{ mg/dl}$ en el momento en el que se pierde el seguimiento.

V DISCUSIÓN

V.1 Características generales de la cohorte.

Se incluyeron en nuestro estudio un total de 826 pacientes. La media de la edad fue de 62 años, inferior que la de los 622 pacientes con enfermedad coronaria incluidos en estudios previos, como el estudio DA VINCI (62 vs. 67 años)⁹⁵, y la del estudio más reciente en población europea (estudio SANTORINI), que fue de 66 años. El sexo masculino fue el predominante en todos estos registros (79%, 76% y 77%, respectivamente). La prevalencia de tabaquismo activo fue mayor en nuestro estudio respecto al estudio DA VINCI y al SANTORINI (48% vs 12% vs 17,1%), con un menor porcentaje de pacientes hipertensos (52% vs 73% vs 72%), con DM2 (19% vs 38% vs 34%) y con ERC (4% vs 7% en estudio DA VINCI).

V.2 Asociación con diferentes parámetros del metabolismo lipídico y los FRCV y los FRCVE.

V.2.1 Lipoproteína (a).

En cuanto a la Lp(a), los estudios epidemiológicos y genéticos que involucran a cientos de miles de individuos apoyan firmemente una asociación causal y continua entre la concentración plasmática de Lp(a) y los resultados cardiovasculares en diferentes etnias¹³³. A pesar de esto, los umbrales de Lp(a) siguen siendo herramientas pragmáticas en la práctica clínica. En nuestro estudio, los niveles de Lp(a) se consideraron elevados los superiores a 50 mg/dl, de acuerdo con nuestro laboratorio central y consensos previos¹³³. Los niveles de Lp(a) ≥ 50 mg/dl se observaron en 196 pacientes (25%).

La mediana de los niveles séricos de Lp(a) detectada en nuestros pacientes, es discretamente inferior a la observada en el estudio SANTORINI en los pacientes de muy alto riesgo (21,1 mg/dl -RIC 8,3-50,3- vs 27,4 -RIC 8,3-83-).

V.2.2 Homocisteína.

Un nivel elevado de homocisteína total en sangre, es decir una hiperhomocisteinemia, se considera como un factor de riesgo asociado fuertemente con la enfermedad vascular aterosclerótica coronaria, cerebral y periférica ¹³⁴. De acuerdo con la evidencia disponible^{32-34,37,135-138} se objetiva que unos niveles de Hcy elevados confieren un riesgo aumentado de ECV, sin un umbral, y que es independiente de los FRCV, pero que puede potenciarlos. En un estudio previo español ³³ que incluyó a 232 pacientes con SCA entre 2011 y 2012, se evidenció una prevalencia de hiperhomocisteinemia del 26%. La prevalencia en nuestra cohorte fue algo inferior, del 17,9 %. La media de la edad fue de $64,2 \pm 13,3$ en el grupo de hiperhomocisteinemia y de $70 \pm 12,6$ en el grupo con homocisteína normal. Sin embargo, en nuestro estudio no observamos diferencias significativas en cuanto a la edad, en ambos grupos. Respecto a la descripción del evento, se objetivó una mayor incidencia de SCASEST en el grupo de hiperhomocisteinemia ($p = 0,007$), diferencia que tampoco encontramos en nuestro estudio. La media de los niveles de homocisteína en nuestra cohorte fue de $21,7$ nmol/L con una mediana de $11,2$ nmol/L ($9,1-13,7$) algo inferior a la media del estudio referido que fue de 32 nmol/L ³³.

Un metaanálisis que analizó varios estudios prospectivos demostró un poder predictivo de riesgo cardiovascular, por cada 5 nmol/l de aumento en la concentración de Hcy basal, aumenta un 32% el riesgo de enfermedad cardiovascular coronaria.¹³⁹ La mayor parte de los estudios realizados en pacientes con enfermedad coronaria, han demostrado una alta prevalencia de hiperHcy y/o una mayor concentración plasmática de Hcy respecto a los controles sanos y este riesgo se incrementaba gradualmente a medida que aumentaban los niveles plasmáticos de Hcy ¹⁴⁰. Sin embargo, en otros estudios prospectivos se reportan resultados discrepantes (^{102,141,142}). Diversos factores pueden haber contribuido a la heterogeneidad de estos resultados. En los estudios de casos y controles participaron principalmente sujetos jóvenes con pocos FRCV, lo que difiere de la mayoría de los estudios prospectivos donde los sujetos a estudiar eran de mayor edad y con múltiples factores de riesgo que podían confundir la importancia de este FRCVE. En general, se acepta que la hiperHcy, es otro FRCV, que se asocia de forma fuerte con la ateromatosis prematura ¹⁴³.

Otro problema que se ha observado en los estudios prospectivos es que en ninguno se incluye la

determinación de Hcy basal y tras sobrecarga de metionina, por lo que su valor probablemente esté subestimado ^{144,145}. Por otra parte, en varios estudios de casos y controles la determinación de Hcy se hizo entre 1 y 3 meses tras el evento coronario, lo que infraestimaría los niveles de Hcy en la fase aguda ¹⁴⁶. El momento de la determinación es importante; así, en la fase aguda de la enfermedad los niveles tienden a ser más elevados, debido a la disminución de la concentración de albúmina circulante, típica de esta fase aguda del evento coronario. Además, tras la fase de convalecencia, se produce normalmente un cambio importante en el estilo de vida del paciente (alimentos, ejercicio, tabaco...) y se recibe tratamiento farmacológico, todo lo cual puede disminuir la concentración de Hcy plasmática. Los niveles de Hcy en nuestro estudio se extrajeron en las primeras 24 horas tras el evento. Por lo descrito previamente, puede ser cuestionable que la hiperHcy sea un factor causal de enfermedad coronaria pero su calidad como factor predictivo de riesgo cardiovascular parece claro a tenor de la evidencia disponible.

V.2.3 Cistatina C.

Un reciente estudio ³¹ analizó la asociación entre las concentraciones elevadas de cistatina C, los FRCV y la ECV. Se seleccionaron 415 sujetos, y se realizó una determinación de cistatina C a 359 de ellos, utilizando un método inmunonefelométrico. El 17,3% presentaron niveles de cistatina C elevados, con concentraciones medias de $0,81 \pm 0,21$ mg/l, que aumentaban con la edad. La media de los niveles de cistatina C en nuestra cohorte fue de $1 \pm 2,9$ mg/dl, con una mediana de 0,8 mg/l (RIC 0,7-0,8), considerándose como predictor de mortalidad CV un nivel superior a 0,95, según la evidencia previa ²⁹. En el trabajo referido, los autores observaron que los niveles de cistatina C se asociaron con la edad ($p < 0,01$), la HTA ($p < 0,0001$), el hábito tabáquico ($p < 0,001$) la PCR ($p = 0,015$), el fibrinógeno ($p = 0,006$), la microalbuminuria ($p = 0,001$) y con una menor cifra de colesterol HDL ($p = 0,021$) y de filtrado glomerular estimado ($p < 0,0001$). En nuestra cohorte, los pacientes con niveles elevados de cistatina C presentaron un peor perfil de FRCV clásicos, con una edad superior ($p=0,01$), mayor prevalencia de fumadores ($p=0,001$), de HTA ($p<0,001$), de DM2 ($p=0,001$), y de ECV previa ($p=0,008$).

V.2.4 PCR-us.

En el año 2011, se publicó una revisión sistemática ¹⁴⁷ analizando el papel de la PCR-us como predictor independiente de nuevos eventos CV, intrahospitalarios y a los 3 meses tras un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST). Se observó un aumento del riesgo de eventos CV fatales y no fatales en presencia de niveles de PCR-us ≥ 5 mg/l. Se reportaron hallazgos similares en otro estudio ¹⁴⁸, en el cual los niveles de PCR-us ≥ 5 mg/l, determinados dentro de las 72 primeras horas de un SCA, se relacionaron con un mayor riesgo de eventos CV fatales y no fatales a largo plazo. En nuestro estudio, los niveles medios de PCR-us fueron de 11,4 mg/L, considerándose unos niveles normales aquellos inferiores a 3 mg/L ^{46,149}. Los niveles aumentados de PCR-us se relacionaron con un peor perfil de FRCV y en concreto de DM2 ($p=0,001$) y de tabaquismo ($p=0,003$).

V.3 Descripción del perfil lipídico medido por ultracentrifugación.

Es bien conocido que las partículas de LDL son aterogénicas y transportan la mayor cantidad de colesterol plasmático. Su exceso, incrementa la infiltración del espacio subendotelial, que es la vía fundamental de entrada de colesterol a la pared arterial. Una vez en la íntima arterial, las partículas de LDL son retenidas por componentes de la matriz extracelular, donde son objeto de modificaciones diversas como la peroxidación lipídica, que activa mecanismos celulares, inflamatorios y proliferativos que conducen a la formación de la lesión ateromatosa ¹¹³.

De acuerdo con estudios previos ¹⁵⁰, entre las partículas de LDL, las de menor tamaño y mayor densidad en contenido de colesterol, son las que tiene una mayor facilidad para infiltrar la pared arterial y adherirse a los proteoglicanos de la matriz extracelular. Es decir, las LDL más pequeñas y densas son más aterógenas que las LDL de mayor tamaño. El LDL calculado mediante ultracentrifugación, es el método más preciso para su evaluación, pero no está ampliamente disponible en todos los centros. Se realizó también el cálculo de LDL estimado a través de la fórmula de Friedewald, y se encontró que hay una ligera sobreestimación de los niveles de LDL con esta fórmula en comparación con la ultracentrifugación.

Las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se sintetizan endógenamente en el

hígado y se caracterizan por ser portadoras de triglicéridos en su interior. Estas partículas están compuestas por diversas apolipoproteínas, siendo la ApoB100 la principal proteína estructural, con una molécula por cada partícula de VLDL. La función principal de las VLDL es el transporte de triglicéridos desde el hígado hacia los tejidos periféricos, donde experimentan lipólisis. Las partículas nacientes de VLDL poseen un bajo contenido de colesterol y un tamaño molecular mayor en comparación con otras lipoproteínas, lo que dificulta su penetración a través de la barrera endotelial hacia las arterias¹⁵¹. La lipólisis de los triglicéridos en las VLDL produce partículas remanentes de menor tamaño y con mayor contenido de colesterol, algunas de las cuales se transforman en LDL mediante la acción de enzimas como la lipasa hepática y la proteína de transferencia de ésteres de colesterol. Algunos estudios^{152,153} indican que estas VLDL remanentes y las LDL resultantes pueden aumentar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no está bien establecida la asociación entre las partículas de colesterol en función de su composición en fosfolípidos, proteínas y TG, su masa total y la afectación coronaria angiográfica. Por esto, nos pareció de interés realizar su análisis y estudio para la valoración de su implicación en los pacientes con SCA.

Nuestro estudio reveló que los pacientes con una afectación monovaso presentan unos niveles más bajos de los parámetros aterogénicos asociados con las VLDL, incluyendo los fosfolípidos en VLDL, los triglicéridos en VLDL y la masa total de VLDL de manera estadísticamente significativa. Como se ha señalado, el número de partículas es una medida más precisa que la concentración de colesterol en las lipoproteínas para evaluar el riesgo cardiovascular, ya que un mayor número de partículas suele asociarse con partículas de menor tamaño y mayor aterogenicidad. Observamos que el número de partículas de VLDL fue significativamente superior en los pacientes con afectación angiográfica multivaso de las arterias coronarias.

El estudio mediante la técnica de ultracentrifugación del colesterol LDL nos permitió conocer que aquellos pacientes con afectación angiográfica multivaso presentaron niveles de LDL superiores, en relación principalmente con un aumento de proteínas y triglicéridos, aunque no de manera estadísticamente significativa. Además, presentaron un número de partículas por encima de los niveles considerados de normalidad por el laboratorio de referencia, aunque sin diferencias significativas entre la afectación

multivaso respecto a aquellos con afectación monovaso.

En cuanto a las HDL, estas contienen una variedad de lípidos y proteínas, siendo la Apo A la más abundante, representando aproximadamente el 70% del total. Las HDL poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que las hacen protectoras en la salud cardiovascular. Nuestros resultados mostraron un discreto aumento, estadísticamente significativo, de las cifras de HDL en aquellos pacientes con afectación monovaso respecto a aquellos con lesión en varios vasos medido por ultracentrifugación, así como de un descenso en el número de las proteínas de las partículas HDL.

V.4 Asociación del perfil lipídico, los FRCV y los FRCVE con la angiografía y la evolución clínica del SCA.

Se analizó la posible influencia de los FRCV, de los FRCVE, del perfil lipídico clásico y de las características clínicas de los pacientes en la afectación del árbol coronario. Los pacientes con SCA y lesión multivaso presentaban un peor perfil de FRCV, de acuerdo con la evidencia demostrada en otros estudios previos ¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Dentro de los objetivos de nuestro estudio, estudiamos la relación del SCA, la afectación por angiografía de las arterias coronarias y los FRCVE.

La relación existente entre la gravedad de la enfermedad coronaria objetivada por angiografía y las concentraciones séricas de Lp(a) es un tema controvertido, dada la disparidad de resultados encontrados en los estudios realizados. Así en un trabajo español, publicado por Batalla et al. ¹⁵⁷, se observó una fuerte asociación entre las concentraciones séricas de Lp(a) y la gravedad de la enfermedad coronaria. Los autores objetivaron unos valores bajos (mediana de 12 mg/dl) de Lp(a) en aquellos pacientes con coronariografía normal, que aumentaban significativamente según el número de vasos afectados (un vaso, 27 mg/dl; dos vasos, 34 mg/dl, y tres vasos, 63 mg/dl; $p = 0,003$). Estos hallazgos no han sido confirmados en otros estudios, en los que no se ha podido encontrar una relación entre las concentraciones de Lp(a) y la gravedad de las lesiones angiográficas. Dangas et al. ¹²⁷, al igual que nuestro estudio, no detectaron una concentración de Lp(a) más elevada en los pacientes con afectación multivaso respecto a los que sólo tenían una lesión. Del mismo modo, Brunelli et al. ¹⁵⁸, también consideran que la Lp(a) no es predictora de gravedad de la afectación coronaria en pacientes con SCA. En la misma línea, Schwartzman et al ¹⁵⁹, no

encontraron diferencias significativas al relacionar las concentraciones de Lp(a) y el número de vasos afectados en la angiografía.

Además, no evidenciamos diferencias significativas en las variables de laboratorio generales ni en el perfil lipídico en ninguno de los periodos analizados respecto a la afectación monovaso vs. multivaso.

Hasta el momento, no existe bibliografía respecto a la relación de los otros posibles FRCVE y la afectación angiográfica. En nuestra cohorte no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles séricos de cistatina C, de homocisteína y de PCR-us, y la afectación del árbol coronario, ni en relación con el perfil lipídico clásico.

V.5 Grado de consecución de objetivos lipídicos.

Los resultados del presente estudio muestran que el grado de consecución del objetivo de LDL colesterol a largo plazo en una amplia cohorte de pacientes con SCA es subóptimo, en especial el recomendado por la actualización más reciente de las Guías de la ESC/EAS en 2019 ⁵². A pesar de recibir en un alto porcentaje de los casos, una terapia hipolipemiente con estatinas de alta intensidad. Estos datos están en consonancia con los últimos resultados de los grandes estudios europeos, en los que en general, el grado de consecución de los objetivos lipídicos es subóptimo, incluso inferior al 30%, datos que también concuerdan con los estudios epidemiológicos más recientes ^{95,96,123,160-163}.

V.5.1 Guías ESC/EAS 2016.

En el estudio DA VINCI, en el grupo de pacientes en prevención secundaria, el grado de consecución de objetivos de manera global fue del 39%, siendo algo superior en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria (44%).

En el registro EUROASPIRE V ⁹⁶, se incluyeron un total de 7824 pacientes con SCA de 130 centros de 27 países, que fueron seguidos durante 6 meses. El 32% presentaron cifras de LDL <70 mg/dl, ascendiendo esta cifra al 49%, en el subanálisis de la población española incluida en el estudio.

En nuestra cohorte, el grado de consecución de objetivos de LDL colesterol a los 24 meses del SCA fue similar, alcanzándose cifras de LDL <70 mg/dl en un 33,6% de los pacientes. Aunque en el momento de la inclusión, no se habían publicado las nuevas guías de dislipemia de la ESC/EAS, si consideramos el objetivo de LDL, recomendado en la actualidad para los pacientes de muy alto riesgo vascular (LDL <55 mg/dl), a los 24 meses del SCA y únicamente un 9,3% de los pacientes cumplían ese objetivo.

V.5.2 Guías ESC/EAS 2019.

En un estudio más reciente, el estudio SANTORINI se evaluó la práctica clínica actual durante los años 2020 y 2021. Se incluyeron 9.606 pacientes (marzo de 2020-febrero de 2021) en 623 centros de 14 países europeos y se estudió el control de los niveles de LDL colesterol en pacientes con riesgo CV alto o muy alto. Se evidenció un control subóptimo en toda Europa Central y Occidental, lejos de alcanzar las recomendaciones de las guías en el momento de su inclusión, como ya se había comentado en estudios previos. Nuestros datos de práctica clínica real son consistentes con los estudios europeos realizados antes de la actualización de las directrices ESC/EAS en 2019 y también con la última actualización de esta.

A pesar de que nuestro estudio se ha llevado a cabo durante varios años, incluso con un control posterior años más tarde de la última actualización de las guías en 2019, la implementación del tratamiento hipolipemiente para el manejo de la dislipemia en pacientes de muy alto riesgo vascular sigue siendo subóptimo, ya que si comparamos nuestros resultados con los estudios observacionales previos como el EUROASPIRE (realizado durante varias décadas, 1995-2018) no se han logrado las directrices históricas y mucho menos el conjunto de recomendaciones nuevas y más estrictas sobre el objetivo de LDL colesterol.

Más recientemente, un estudio español descriptivo, transversal, multicéntrico no aleatorizado publicado en el año 2023, mostró, en la línea de los estudios previos, un control subóptimo y desigual por comunidades autónomas ¹⁶⁴. Los resultados correspondientes a la comunidad autónoma de Cantabria reportaban un control de los objetivos lipídicos en torno al 28%, en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular. Nuestro estudio nos ha permitido analizar las cifras de LDL tras una media de 8 años de seguimiento, siendo el objetivo de LDL <55 mg/dl únicamente alcanzado por el 21% de los pacientes

incluidos en nuestra cohorte, es decir, 1 de cada 5 pacientes con SCA estaban en objetivo lipídico, de acuerdo con las Guías ESC/EAS de 2019, al final del período de seguimiento.

V.5.3 Grado de consecución del objetivo lipídico en función de los niveles de Lp(a).

Hemos analizado también el efecto de los niveles basales de Lp(a) en el grado de consecución de los objetivos lipídicos ^{129,165,166}. El colesterol contenido en las partículas de Lp(a) no se puede separar del de las partículas de LDL ^{133,167,168}. Existen varios métodos de determinación, e incluso diferentes unidades de medida no intercambiables (mg/dl, nmol/l) que dificultan en cierta medida la interpretación de los resultados de laboratorio y la posibilidad de realizar intervenciones terapéuticas ¹⁶⁹. Se empleó la fórmula de Dahlen para el cálculo del LDL “corregido” por los niveles plasmáticos de Lp(a), asumiendo que este enfoque tiene sus limitaciones ¹⁷⁰. Así, en un estudio previo la medición directa del colesterol de la Lp(a) en relación con la masa de esta partícula lipídica ha mostrado una variación inter e intraindividual que puede oscilar entre un 6% y un 60%, por lo que su uso puede influir en la predicción del riesgo ¹⁷¹. En nuestro estudio, con base en este cálculo del LDL corregido por los niveles de Lp(a), la consecución del objetivo de LDL <70 mg/dl se incrementó en un 41% a los 24 meses y la del objetivo de LDL < 55 mg/dl, en un 46% al final del período de seguimiento, en consonancia con los resultados de un estudio previo ¹⁷² en el que, según los valores de Lp(a), se objetivó que el cumplimiento de los objetivos terapéuticos de colesterol LDL fue del 46,6% para una Lp(a) < 30 mg/ dl y del 35,8% para Lp(a) > 30 mg/ dl. Aplicando la fórmula de Dahlen, el cumplimiento en el grupo de mayor riesgo se incrementó en un 39,9%, pasando a ser del 75,6%.

V.5.4 Grado de consecución del objetivo lipídico según la afectación angiográfica.

No se ha estudiado, en nuestro conocimiento, la relación entre la consecución de los objetivos lipídicos actuales y el grado de afectación coronaria por angiografía. En nuestra cohorte, no se encontraron diferencias significativas en el grado de consecución de objetivos de LDL en relación con la afectación angiográfica en el momento del SCA. Es un dato de interés, ya que, en aquellos pacientes con mayor

afectación angiográfica al diagnóstico, no se implementa tampoco una terapia intensiva que permita alcanzar los objetivos lipídicos recomendados.

V.6 Manejo del tratamiento hipolipemiante.

A pesar de la consistente evidencia de que las terapias hipolipemiantes brindan claros beneficios clínicos, el control del colesterol LDL es subóptimo y los tratamientos hipolipemiantes disponibles están infrutilizados, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto.

En el estudio DA VINCI (2017-2018) se constató un empleo mayoritario de las estatinas en monoterapia (84%), principalmente estatinas de intensidad moderada y alta (51,8% y 27,6%, respectivamente), seguido de la terapia combinada con ezetimibe (9%) y, por último, del tratamiento con iPCSK9 (1%). En el registro EUROASPIRE V ⁹⁶, aproximadamente la mitad de los sujetos recibían tratamiento con estatinas de alta intensidad, en la consulta de control a los 6 meses. Los datos de referencia del estudio SANTORINI fueron similares¹⁶³.

En nuestra cohorte, respecto al esquema de tratamiento hipolipemiante, se objetivó un uso mayoritario de estatinas de moderada intensidad en el momento del evento (48,5%), con una implementación del tratamiento al alta hospitalaria hacia un régimen de terapia hipolipemiante con estatinas de alta intensidad en el 93,6% de los casos. Además, durante el seguimiento se objetivó un claro cambio en la tendencia de prescripción hacia una terapia combinada, en el 13,4% de los casos a los 24 meses, incrementándose hasta el 48,2% al final del seguimiento.

Estos datos sugieren que la brecha entre las guías y un escenario de práctica clínica real de manejo de la dislipemia en toda Europa, no sólo persiste, sino que se amplía con las nuevas recomendaciones de la última actualización de las guías de dislipemia de la ESC/EAS en el año 2019.

En cuanto al manejo del tratamiento hipolipemiante, en el registro EUROASPIRE se recogió una reducción o interrupción del tratamiento en el 20,8% de los casos y un aumento de la terapia hipolipemiante en el 11,7%, en los primeros seis meses. En nuestra cohorte, se analizó la modificación del tratamiento a

lo largo del seguimiento y se objetivó que el cambio de terapia hipolipemiente se realizó aproximadamente en 1 de cada 3 pacientes. El porcentaje de pacientes a los que se le incrementó la dosis de la estatina fue inferior (6,7% vs 11,7%) y también lo fue el porcentaje en los que se redujo la dosis o se retiró la estatina (10% vs 20,8%) respecto al registro de referencia EUROASPIRE. Las causas recogidas de la interrupción del tratamiento fueron en un 15,8 % la intolerancia al tratamiento (vs 18% en nuestro estudio) y en un 36,8% por decisión del clínico en el registro EUROASPIRE (vs 54,2% en nuestra cohorte).

En el estudio DA VINCI, la mayor parte de los pacientes que alcanzaron el objetivo de LDL colesterol <70 mg/dl, recibían estatinas de moderada intensidad, alcanzando esta cifra de LDL, el 35% de ellos. En comparación con nuestra cohorte de pacientes con SCA, cerca del 70% recibía estatinas de alta intensidad a los 24 meses del evento y solo 1 de cada 4 sujetos tenía niveles de LDL por debajo de 70 mg/dl. Sin embargo, se observó un claro cambio en el tratamiento hipolipemiente durante los años de seguimiento. Así, al final del estudio, 1 de cada 2 pacientes estaba recibiendo una terapia hipolipemiente combinada, a pesar de lo cual el grado de consecución del objetivo de LDL <55 mg/dl era bajo (14%).

En nuestra cohorte, se analizó también el grado de consecución de objetivos lipídicos con relación al tratamiento hipolipemiente y al grado de afectación coronaria angiográfica, monovaso o multivaso. A los 24 meses tras el evento, el tratamiento mayoritariamente empleado en aquellos pacientes que alcanzaron el objetivo lipídico recomendado por las guías ESC/EAS 2019 fue una estatina de moderada intensidad, tanto para los pacientes con afectación monovaso o multivaso, alcanzando respectivamente el objetivo lipídico el 40% y el 60,7% de los que recibieron esta terapia.

Al final del seguimiento, el esquema terapéutico fue el siguiente: en los pacientes con afectación monovaso la mayoría de los que alcanzaron objetivos lipídicos recibía un tratamiento hipolipemiente combinado, alcanzando el objetivo lipídico el 26,3%, y en el subgrupo de pacientes con afectación coronaria multivaso.

Las razones de este fracaso en la consecución del objetivo de LDL pueden ser múltiples, predominando la inercia terapéutica y la falta de adherencia del paciente, lo que pone de manifiesto la necesidad inmediata de un cambio en las estrategias dirigidas al estilo de vida y a un uso adecuado de las terapias hipolipemiantes disponibles de manera individualizada, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica, con unos criterios bien definidos.^{95,96,163,173-175}. Llama la atención el escaso empleo de los IPCSK9 en nuestra cohorte de pacientes con SCA. Tan solo 6 recibían esta terapia al final del seguimiento, lo cual podría estar en relación con las condiciones financiadas para su uso en nuestro Sistema Nacional de Salud según el informe de posicionamiento terapéutico vigente ^{176,177}. El uso de los IPCSK9 se ha generalizado después de la publicación de los estudios FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES en los que se observaron reducciones significativas (en torno a un 15%) de los eventos cardiovasculares en pacientes de alto y muy alto riesgo vascular (incluidos aquellos con SCA) y que ya recibían tratamiento con estatinas y/o ezetimibe ^{93,94}.

El reciente estudio HEARTBEAT ¹⁷⁸, un estudio observacional multicéntrico retrospectivo, incluyó, de marzo a junio de 2021, un total de 334 pacientes en tratamiento hipolipemiante que tuvieron un primer MACE (incluido infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, muerte cardiovascular, revascularización coronaria o angina inestable que requirió hospitalización). Estos pacientes tenían un riesgo cardiovascular muy alto (29%) antes del MACE, discretamente inferior que en nuestro estudio (cerca del 20%). El 89,7 % de los pacientes con riesgo CV muy alto no alcanzaron el objetivo de LDL < 55 mg/dl. En cuanto al tratamiento, sólo el 19,6% de los pacientes de muy alto riesgo habían recibido tratamiento hipolipemiante de alta intensidad antes del MACE, datos similares a los obtenidos en nuestra cohorte (22,2%). Se estimó que, si estos pacientes hubieran alcanzado los objetivos recomendados de LDL, el riesgo de MACE podría haberse reducido un 23,2% en pacientes con RCV muy alto.

V.7 Recurrencia del SCA y mortalidad en la cohorte.

La recurrencia del SCA a lo largo del seguimiento de nuestra cohorte fue del 22,1%. En los primeros 24 meses, el porcentaje de eventos coronarios recurrentes fue del 14,6%, y desde ese momento hasta el final del seguimiento, fue del 12,5%. Estos datos son comparables a estudios previos, que

evidencian un porcentaje de recurrencia en el primer año de entre el 8% y el 20%^{179,180}. Si comparamos con los resultados del registro REALITY¹⁸¹ publicado recientemente, la recurrencia de SCA objetivada en población española fue del 25% en los primeros 24 meses, superior a la de nuestra cohorte. Además, al comparar nuestra cohorte con los resultados de recurrencia a largo plazo en un estudio realizado en pacientes con SCA y un seguimiento de 8 años (176), encontramos unos resultados similares, con una recurrencia del 21,7%¹⁸².

La mortalidad global en nuestra cohorte fue de 22,2%, algo superior a registros españoles previos en los que la mortalidad a 8 años tras un SCA estaba en torno al 14%¹⁸². En el estudio REALITY¹⁸¹, la mortalidad en los 24 meses de seguimiento fue del 9%, superior a la objetivada en nuestro estudio (7,6%).

En nuestra cohorte, los pacientes que sufrieron un SCA seguido de un evento recurrente presentaron un porcentaje de consecución de objetivos lipídicos inferior en comparación con los pacientes que no tuvieron recurrencias posteriores. Esto se observó, tanto a los 2 años del evento inicial como al final del seguimiento, especialmente para el objetivo de mantener el nivel de LDL colesterol por debajo de 55 mg/dl, a pesar de ser pacientes con riesgo cardiovascular extremo. Esta situación se asocia de manera significativa con una mayor mortalidad, según estudios previos¹⁸².

V.7.1 Mortalidad y eventos CV recurrentes en relación con la afectación del árbol coronario.

En nuestra cohorte se observó una tendencia hacia una mayor incidencia de recurrencia de eventos CV, tanto de manera global como a los 24 meses y al final del seguimiento, en los pacientes con afectación coronaria multivaso, al contrario que en otros estudios previos¹²¹.

No evidenciamos diferencias significativas, en cuanto a la recurrencia del SCA o la mortalidad, en función de la afectación del árbol coronario, mientras que la frecuencia del evento combinado, recurrencia y/o mortalidad, fue mayor en los pacientes con afectación multivaso.

V.7.2 Mortalidad y recurrencia de eventos CV en relación con los FRCVE.

Globalmente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la recurrencia de un evento CV en función de los niveles de los FRCVE, aunque si se objetivó una tendencia a una mayor recurrencia en los pacientes con los niveles elevados de Lp(a) y de cistatina C.

Una mayor edad, el sexo masculino y la presencia previa de una ECV establecida se correlacionaron de forma positiva con la recurrencia de eventos cardiovasculares. Además, se observó un mayor riesgo de recurrencia global en los pacientes de mayor edad, con hábito tabáquico, con historia previa de ECV establecida y con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVi) reducida al alta hospitalaria.

Mortalidad y recurrencia en relación con los niveles de Cistatina C.

En el primer evento, los pacientes con niveles de cistatina C elevados ($\geq 0,95$ mg/dl) presentaron una mortalidad superior respecto a aquellos con niveles de cistatina C en rango normal. Durante el ingreso, en el primer episodio de SCA, fallecieron 10 pacientes con cistatina C elevada (58,8%) del total de muertes en este periodo. Durante los siguientes 24 meses, 39 pacientes con elevación de cistatina C fallecieron (23,9%), encontrándose diferencias significativas respecto a aquellos con los niveles de cistatina C normales y estas diferencias persistían tras ajustar por las variables de confusión, a los 24 meses. Al final del seguimiento, un 23% de los pacientes que fallecieron tenían cistatina C basal elevada, sin encontrar en ese momento una diferencia significativa. De acuerdo con la literatura previa^{28,29,31}, y con los hallazgos de nuestra cohorte, la elevación de cistatina C podría ser utilizado como un biomarcador de mortalidad en el evento y a medio plazo. Sin embargo, la ausencia de niveles a lo largo del seguimiento hace difícil su interpretación fuera del episodio basal.

Estos hallazgos y algunos publicados por otros autores, sugieren que la determinación de cistatina C en el SCA podría servir como un parámetro utilidad clínica en la estratificación del riesgo de mortalidad del SCA durante la hospitalización y en los dos primeros años²⁹.

En términos de recurrencia, no se dispone de datos previos con relación al valor predictivo de los niveles elevados de cistatina C y la recurrencia del evento. En nuestra cohorte se objetivó una tendencia a una mayor recurrencia de eventos CV en los pacientes con niveles elevados de cistatina C en el momento del SCA de manera cruda, que se canceló con el ajuste multivariable.

Mortalidad y recurrencia de eventos CV en relación con los niveles de Homocisteína.

Los niveles elevados de homocisteína se han propuesto en la literatura como un fuerte predictor de mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria previa angiográficamente comprobada ¹⁸³. Así, en nuestra cohorte se objetivó una mayor mortalidad a los 24 meses desde el SCA de manera significativa, en función a los niveles de homocisteína elevados en el momento del SCA. Además, se observó una tendencia como factor predictivo de mortalidad en el momento del evento y al final del seguimiento.

En términos de recurrencia, existen pocos trabajos al respecto, y las conclusiones no están bien establecidas. En algunos de los estudios previos se ha evidenciado que los pacientes ingresados por un evento coronario y con niveles elevados de homocisteína presentaron una mayor recurrencia durante el ingreso y tras el alta hospitalaria ^{184,185}. En nuestra cohorte no se objetivó esta relación.

Mortalidad y recurrencia en relación a los niveles de PCR-us.

Al igual que sucede con los niveles elevados de Hcy, los niveles elevados de PCR-us también se han propuesto como un factor predictor de mortalidad en estudios previos ^{41,186,187}. Si bien, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis ¹⁸⁷ de los estudios indexados para la evaluación del valor pronóstico de la PCR, medida mediante un método de alta sensibilidad, en el momento del ingreso hospitalario de pacientes con SCA. En relación con el seguimiento a largo plazo, hubo una asociación consistente entre la PCR y los eventos cardiovasculares, con una OR global de 4,6 (IC 95%, 2,3-7,6). En cuanto a su asociación con eventos CV a corto plazo, nueve estudios fueron positivos y seis negativos, con un OR global de 1,65

(IC 95%, 1,20-2,27). En conclusión, el pequeño número de evaluaciones del valor incremental de la PCR, junto con resultados controvertidos sobre el valor predictivo independiente de ésta para eventos CV a corto plazo, no respalda la recomendación del uso rutinario de la PCR para la estratificación del riesgo al ingreso de los pacientes con SCA. En nuestra cohorte, en relación con los niveles de PCR-us ≥ 3 mg/dl en el momento del evento, se objetivó una asociación significativa con la mortalidad en los primeros 24 meses y una tendencia, no significativa, al final del seguimiento.

Mortalidad y recurrencia en relación con los niveles de Lp(a).

Los niveles de Lp(a) elevados se han relacionado también con la recurrencia de eventos en individuos con EC establecida, si bien, los datos de estas poblaciones han sido inconsistentes^{169,188}. En un estudio danés en prevención secundaria¹⁸⁹, la concentración elevada de Lp(a) se asoció con un mayor riesgo de recurrencias, estimándose que sería necesario reducir en 50 mg/dl la concentración de Lp(a) durante 5 años, para obtener una tasa de reducción de eventos del 20%.

En un metaanálisis de aproximadamente 20.000 individuos, los niveles de Lp(a) en el percentil 80 fueron predictores de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con enfermedad coronaria tratados con estatinas y se asoció con un 40% más de MACE¹⁹⁰. Del mismo modo, en nuestra cohorte se objetivó una mayor recurrencia de MACE en los pacientes con Lp(a) > 50 mg/dl, aunque no de manera estadísticamente significativa.

V.8 Índice aterogénico del plasma.

La transformación logarítmica del cociente entre la concentración molar de triglicéridos y de HDL colesterol muestra una correlación positiva con la tasa de esterificación de las HDL y una correlación inversa con el tamaño de las LDL. Se ha propuesto un valor del índice aterogénico del plasma por encima de 0,21-0,5 como un punto de corte indicativo de riesgo aterogénico¹⁹¹.

El IAP en todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fue > 0,21. En el evento presentaron un IAP superior a 0,5 el 85% (n=691). A los 24 meses, un IAP > 0,5, se observó en el 88,4% (n=536) y al final del seguimiento, en el 92,6% (n=575) de los pacientes.

Como se ha publicado previamente, en un intento de mejorar la predicción de la enfermedad cardiovascular, se han definido varios índices o cocientes lipoproteicos. Estos índices pueden proporcionar información sobre factores de riesgo difíciles de cuantificar mediante los análisis sistemáticos clásicos y, en cambio, podrían ser un mejor reflejo de las interacciones clínicas y metabólicas de las fracciones lipídicas. Debido a que los índices lipoproteicos están infrautilizados en la prevención cardiovascular, pero pueden aportar información a la valoración del riesgo¹³⁰. De acuerdo con esto, en nuestra cohorte se objetivó una correlación del IAP con la masa de LDL, además un aumento del IAP, aunque no significativo, a lo largo del seguimiento en estos pacientes de muy alto riesgo CV.

V.9 Riesgo residual.

El riesgo residual se define como el riesgo de eventos CV que persiste a pesar del control de los FRCV clásicos con las medidas terapéuticas disponibles^{106,153}. Hay biomarcadores lipídicos del riesgo CV residual como el colesterol no HDL y la ApoB entre otros, que reflejan las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Se analizaron los niveles de colesterol no HDL que tenían aquellos pacientes que consiguieron el objetivo de LDL a los 24 meses (LDL <70 mg/dl) y al final del seguimiento (LDL <55 mg/dl). La media de colesterol no HDL para estos pacientes fue de $80,9 \pm 13,9$ mg/dl y de $69,9 \pm 14,6$ mg/dl, respectivamente. Si consideramos el colesterol no HDL como un objetivo secundario, según la última actualización en 2021 de la Guía ESC sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica²⁰, a los 24 meses se encontraban en objetivo secundario para el colesterol no HDL (considerando un colesterol no HDL < 100 mg/dl) un 33,7% de los casos (n=206), y al final del seguimiento (colesterol no HDL < 85 mg/dl), un 21,1% (n=132).

La Lp(a) elevada es un factor de riesgo cardiovascular importante, incluso en presencia de niveles bajos de colesterol LDL. Esto sugiere que los niveles de Lp(a) contribuyen al riesgo cardiovascular residual. En el ensayo JUPITER¹⁹², se encontró una asociación entre los niveles iniciales de Lp(a) y el primer evento cardiovascular, independientemente de los niveles de LDL. En nuestro estudio, se observó que los

pacientes con Lp(a) elevada (≥ 50 mg/dl) en el momento del evento, tenían un LDL medio ligeramente superior que aquellos con niveles normales de Lp(a) (LDL medio de 125,1 mg/dl vs 121,3 mg/dl), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Del total de los pacientes con Lp(a) elevada incluidos en nuestra cohorte, 115 de ellos presentaron además un LDL inferior a 130 mg/dl al ingreso. De estos pacientes, recibían tratamiento hipolipemiante 56 de ellos (48,7%). El tratamiento más ampliamente usado era una estatina de alta intensidad (35,7%).

Además, se analizaron los niveles de ApoB, propuestos como objetivo secundario según la última recomendación de las guías de práctica clínica en aquellos pacientes con un SCA y LDL en objetivo LDL en el momento del evento (<70 mg/dl) siendo los niveles de ApoB por debajo de 65 mg/dl en el 52,6% de los pacientes.

V.10 Derivación a una Unidad especializada.

El control lipídico y de adecuación de tratamiento en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular se ha mantenido subóptimo a lo largo de los años. A pesar de ello el grado de derivación a una consulta especializada como la Unidad de Lípidos ha sido anecdótico, tan sólo en el 0.9 % de los casos. Si bien es cierto que al inicio del estudio dicha Unidad de Lípidos no contaba con una infraestructura y unos criterios derivación sistemática como en la actualidad.

Otro dato a favor del manejo subóptimo de estos pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, es el porcentaje de pacientes dados de alta del servicio responsable, de los cuales se encontraban en el objetivo según las guías vigentes en ese momento, LDL < 70 mg/dl, tan solo 31 pacientes. Por tanto, el 65,6 % de los pacientes en el momento del alta de Cardiología estaban fuera de objetivos en los primeros meses tras un evento. De acuerdo con Cosín-Sales et al ¹⁹³, en España, la mayoría de los pacientes con dislipidemia no alcanzan los objetivos recomendados de colesterol LDL debido a una intensificación insuficiente del tratamiento hipolipemiante. Esto se debe, por un lado, a la percepción errónea de los médicos sobre el grado de control de los niveles de LDL y, por otro, a la falta de adherencia de los pacientes.

A la terapia hipolipemiente, por lo que se debe enfatizar, no solo en la adherencia y en el cumplimiento del tratamiento, si no en la implicación del profesional que atiende al paciente para evitar caer en la inercia terapéutica.

V.11 Consideraciones metodológicas, fortalezas y limitaciones del estudio.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Los sujetos estudiados pertenecen a un único hospital, por lo que los resultados podrían no ser generalizables a otros países o ámbitos geográficos. El objetivo lipídico se definió según las recomendaciones de las guías ESC/EAS vigentes en cada momento del estudio, adaptándose según las actualizaciones pertinentes a lo largo del seguimiento, lo que implica la adaptación a los objetivos cambiantes en las últimas dos guías de la ESC/EAS. Se ha pretendido analizar los datos en un contexto de práctica real lo que conlleva las limitaciones inherentes a la variabilidad de la práctica de los clínicos implicados en el cuidado de estos pacientes a lo largo de su evolución temporal. Otra limitación a tener en consideración es la ausencia de determinaciones del perfil lipídico y de riesgo vascular especial mediante ultracentrifugación, al final del seguimiento, lo que no permitió su análisis longitudinal. Finalmente, no se analizó la implementación de los cambios en el estilo de vida a lo largo del seguimiento y los motivos de las modificaciones o de la retirada de la terapia hipolipemiente se han obtenido de las historias clínicas, con sus limitaciones inherentes.

Sin embargo, este estudio presenta como fortalezas principales, el amplio número de pacientes con SCA incluidos, el hecho de que nuestra Comunidad tenga centralizada la Unidad Coronaria, que permitió analizar a todos los pacientes de Cantabria según los criterios de inclusión y, sobre todo, el largo seguimiento de los sujetos (media de 8 años), que nos ha permitido conocer la evolución clínica y los cambios de medicación hipolipemiente a lo largo del tiempo en condiciones de práctica real, datos que no están reflejados en los principales estudios europeos.

De forma práctica, el conocimiento de la subóptima consecución de los objetivos lipídicos a largo plazo, en el caso del SCA, nos puede permitir optimizar el manejo del riesgo vascular de estos pacientes,

de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas, basadas en la mejor evidencia disponible de la terapia hipolipemiente actual y futura. Tras la realización de esta tesis se ha puesto en marcha un grupo de trabajo multidisciplinar, que ha culminado con la realización de un algoritmo de manejo del paciente con ECV, incluyendo a los pacientes con SCA, de cara a optimizar el tratamiento hipolipemiente y mejorar la consecución de los objetivos lipídicos en estos pacientes de muy alto RCV (ver anexo).

VI CONCLUSIONES

1. Los pacientes con SCA con mayor afectación del árbol coronario tenían un peor perfil de FRCV, al igual que aquellos con niveles plasmáticos basales de Lp(a) ≥ 50 mg/dl y de cistatina C $\geq 0,95$ mg/l.
2. Respecto a los FRCVE, aproximadamente 1 de cada 5 pacientes que ingresa por un SCA, tenía niveles de Lp(a) ≥ 50 mg/dl, de homocisteína ≥ 15 nmol/l y de cistatina C $\geq 0,95$ mg/l y, en el 50% de los casos, los niveles de PCR-us eran ≥ 3 mg/l.
3. No hubo diferencias significativas en el perfil lipídico convencional en los pacientes con SCA y afectación angiográfica monovaso o multivaso.
4. En los pacientes con SCA y afectación multivaso, se observó un mayor número de partículas de VLDL y una mayor concentración de ApoB y de fosfolípidos de las VLDL, así como una tendencia a presentar un mayor número de partículas de LDL.
5. En los pacientes con SCA y afectación de un solo vaso, se objetivaron, mediante ultracentrifugación, unos niveles de colesterol HDL más elevados, con una concentración menor de proteínas de las HDL, que en los pacientes con afectación multivaso,
6. El grado de consecución del objetivo de colesterol LDL en una cohorte de pacientes con SCA a corto, medio y largo plazo, es subóptimo, a pesar de recibir, en un alto porcentaje de los casos, estatinas de alta intensidad. El objetivo de LDL < 55 mg/dl, solo se alcanzó en 1 de cada 5 pacientes con SCA, al final del seguimiento.
7. Se ha observado un cambio secular en la implementación del tratamiento hipolipemiante de alta intensidad, con un aumento del uso de las combinaciones de estatinas y ezetimibe.
8. El 22,1% de los pacientes con SCA presentaron un nuevo evento coronario durante el seguimiento y, de ellos, cerca del 15% la presentaron durante los dos primeros años. En los pacientes con afectación inicial multivaso se objetivó una tendencia a una mayor recurrencia de eventos cardiovasculares.
9. Los factores de riesgo asociados a una mayor recurrencia de eventos coronarios fueron la edad, el tabaquismo y el antecedente de una ECV previa.

10. El 22,2% de los pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento y cerca del 8% de ellos, en los primeros 24 meses tras el evento inicial. La principal causa de muerte fue un evento cardiovascular recurrente, seguida de la enfermedad neoplásica.
11. Los niveles elevados de cistatina C ($\geq 0,95$ mg/l) se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad en el evento y a los 24 meses de éste.
12. El conocimiento de la subóptima consecución de los objetivos lipídicos a largo plazo, en el caso del SCA, nos puede permitir optimizar el manejo del riesgo vascular de estos pacientes, de acuerdo con las recomendaciones actualizadas de las guías clínicas, basadas en la mejor evidencia disponible del manejo de la dislipemia.

VII BIBLIOGRAFÍA

1. INEbase / Sociedad / Salud / Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos. Accessed October 22, 2022.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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;38:2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
3. Civeira F, Marco-Benedí V, Cenarro A. Papel de los lípidos en la aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2020;20(SD):2-7. doi:10.1016/S1131-3587(20)30023-6
4. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel Translational medicine. *Eur Heart J*. 2020;41. doi:10.1093/eurheartj/ehz962
5. UCM-Cátedra Extraordinaria UCM/CLAS. Accessed July 2, 2024. <https://www.ucm.es/catedra-ucm-clas/reduccion-de-colesterol>.
6. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43:716-799. doi:10.1093/eurheartj/ehab892
7. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):299-310. doi:10.1157/13116658
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
9. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):160.e1-160.e78. doi:10.1016/J.RECESP.2018.12.005
10. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316(7137):1043-1047. doi:10.1136/BMJ.316.7137.1043
11. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the

- Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
12. Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;199:106-115. doi:10.1016/J.IJCARD.2015.07.011
 13. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9
 14. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973-1980. doi:10.1016/S0140-6736(14)60040-4
 15. Bentham J, di Cesare M, Bilano V, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
 16. Sun YQ, Burgess S, Staley JR, et al. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ*. 2019;364. doi:10.1136/BMJ.L1042
 17. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-786. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1
 18. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353. doi:10.1136/BMJ.l2156
 19. Wormser D, Kaptoge S, di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085-1095. doi:10.1016/S0140-6736(11)60105-0
 20. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Accessed March 1, 2023. <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893221004620>
 21. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-984. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA1044

22. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol.* 2020;126:94. doi:10.1016/J.AMJCARD.2020.03.043
23. Nordestgaard BG, Panel for the EASC, Chapman MJ, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844-2853. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHQ386
24. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(2):167-174. doi:10.1097/00041433-200404000-00009
25. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem.* 2004;37(5):333-343. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2003.12.007
26. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a Potential Causal Genetic Risk Factor of Cardiovascular Disease: A Rationale for Increased Efforts to Understand its Pathophysiology and Develop Targeted Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(8):716-721. doi:10.1016/J.JACC.2012.04.038
27. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of Plasminogen Activation by Lipoprotein(a). *Journal of Biological Chemistry.* 2003;278(26):23260-23269. doi:10.1074/jbc.m302780200
28. Cepeda J, Tranche-Iparraguirre S, Marín-Iranzo R, et al. Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(4):415-422. doi:10.1016/S0300-8932(10)70062-2
29. García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, et al. La cistatina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(5):510-519. doi:10.1016/S0300-8932(09)71031-0
30. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. Published online 2016. doi:10.1007/s10557-016-6648-3
31. Cepeda J, Tranche-Iparraguirre S, Marín-Iranzo R, et al. Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(4):415-422. doi:10.1016/S0300-8932(10)70062-2
32. La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular | Medicina Integral. Accessed February 23, 2023. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-homocisteina-como-factor-riesgo-10022224>.

33. García S, Cerezo G, Blanco R, et al. La homocisteína: ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *Anales de Medicina Interna*. 2001;18(4):53-59. Accessed June 11, 2023.
34. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8(2):100-106. doi:10.1007/S11883-006-0046-4
35. Jacobsen DW. Hyperhomocysteinemia and Oxidative Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1182-1184. doi:10.1161/01.ATV.20.5.1182
36. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 1999;99(1):178-182. doi:10.1161/01.CIR.99.1.178
37. Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1646-1654. doi:10.1111/J.1538-7836.2005.01364.X
38. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*. 1999;131(5):363-375. doi:10.7326/0003-4819-131-5-199909070-00008
39. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease: Probable Benefits of Increasing Folic Acid Intakes. *JAMA*. 1995;274(13):1049-1057. doi:10.1001/JAMA.1995.03530130055028
40. La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular | Medicina Integral. Accessed July 2, 2024.
41. Brito V, Alcaraz A, Augustovski F, et al. Proteína C ultrasensible como factor independiente de riesgo en población con y sin antecedentes cardiovasculares. *Arch Cardiol Mex*. 2015;85(2):124-135. doi:10.1016/J.ACMX.2014.11.005
42. Brito V, Alcaraz A, Augustovski F, et al. Proteína C ultrasensible como factor independiente de riesgo en población con y sin antecedentes cardiovasculares. *Arch Cardiol Mex*. 2015;85(2):124-135. doi:10.1016/J.ACMX.2014.11.005
43. Gómez Gerique JA. La proteína C reactiva como marcador de cualquier tipo de inflamación. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2006;18(3):96-98. doi:10.1016/S0214-9168(06)73668-3
44. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837
45. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Silleesen H, Nordestgaard BG. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(18):1897-1908. doi:10.1056/NEJM0A0707402/SUPPL_FILE/NEJM_ZACHO_1897SA1.PDF

46. Brito V, Alcaraz A, Augustovski F, et al. Proteína C ultrasensible como factor independiente de riesgo en población con y sin antecedentes cardiovasculares. *Arch Cardiol Mex.* 2015;85(2):124-135. doi:10.1016/J.ACMX.2014.11.005
47. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-1847. doi:10.1056/NEJMOA2021372
48. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-2505. doi:10.1056/NEJMOA1912388
49. Caixeta A, Stone GW, Mehran R, et al. Predictive value of C-reactive protein on 30-day and 1-year mortality in acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(2):154-164. doi:10.1007/S11239-010-0516-Y
50. León De La Fuente R, Naesgaard PA, Nilsen ST, et al. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11. doi:10.1186/1471-2261-11-57
51. Guía clínica de Dislipemias - Fisterra. Accessed July 2, 2024. <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/dislipemias>.
52. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(5):403.e1-403.e70. doi:10.1016/J.RECESP.2019.10.031
53. Santos-Gallego CG, Badimón JJ. Lipoproteínas de alta densidad y reducción de riesgo cardiovascular, ¿promesas o realidades? *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(4):305-308. doi:10.1016/J.RECESP.2011.10.021
54. Mawyin Juez AE. Dysfunctional HDL in type 2 diabetes mellitus: A link between chronic inflammation and cardiovascular risk. Accessed February 14, 2024. <https://orcid.org/0000-0002-6252-1560>
55. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-2454. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB309
56. Cordero A, Sirera D, Bertomeu-Martínez V. Parámetros lipídicos y objetivos terapéuticos. *Rev Esp Cardiol.* 2012;12(SUPPL.3):12-18. doi:10.1016/S1131-3587(12)70040-7
57. Grundy SM, Cleeman JI, Noel ; C, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

- Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III [ATP III]) was published in NCEP Report. Published online 2001. doi:10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
58. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients The GLAGOV Randomized Clinical Trial. Published online 2016. doi:10.1001/jama.2016.16951
 59. Villar Álvarez F, Plaza Pérez J. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2000;35(3):157-180. Accessed February 14, 2024. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-control-colesterolemia-espana-2000-un-13006153>
 60. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis.* 1999;144(2):285-301. doi:10.1016/S0021-9150(99)00065-9
 61. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res.* 2006;98(11):1352-1364. doi:10.1161/01.RES.0000225982.01988.93
 62. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1971;74(1):1-12. doi:10.7326/0003-4819-74-1-1
 63. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride Concentration and Ischemic Heart Disease. *Circulation.* 1998;97(11):1029-1036. doi:10.1161/01.CIR.97.11.1029
 64. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(2):115.e1-115.e64. doi:10.1016/J.RECESP.2016.11.052
 65. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in the Prediction of Coronary Heart Disease in Men. Published online 2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532499
 66. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(3):661-670. doi:10.1161/01.ATV.0000255580.73689.8E
 67. Millán J, Pintó X, Muñoz A, et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2010;22(1):25-32. doi:10.1016/S0214-9168(10)70005-X
 68. Irurita M, López y Juan L, Irurita J, et al. Utilidad del índice aterogénico en la predicción de enfermedad coronaria prematura. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2007;19(3):136-142. Accessed February 27, 2023.
 69. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted

- plasma (FERHDL). *Clin Biochem.* 2001;34(7):583-588. doi:10.1016/S0009-9120(01)00263-6
70. Silverman MG, Ference BA, Im K, 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):1289-1297. doi:10.1001/JAMA.2016.13985
 71. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, 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. *The Lancet.* 2012;380(9841):581-590. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5
 72. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-1278. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1
 73. LDL Pequeñas y Densas: Importancia de su Determinación. Accessed February 14, 2024. <https://www.tribunadelinvestigador.com/ediciones/2010/1-2/art-7/>
 74. Gofman JW, Lindgren FT, Elliott H. ULTRACENTRIFUGAL STUDIES OF LIPOPROTEINS OF HUMAN SERUM. Published online 1949. doi:10.1016/S0021-9258(19)51290-X
 75. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res.* 1982;23. doi:10.1016/S0022-2275(20)38178-5
 76. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis.* 1994;106(2):241-253. doi:10.1016/0021-9150(94)90129-5
 77. HAVEL RJ, EDER HA, BRAGDON JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest.* 1955;34(9):1345-1353. doi:10.1172/JCI103182
 78. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-Density Lipoprotein Subclass Patterns and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA.* 1988;260(13):1917-1921. doi:10.1001/JAMA.1988.03410130125037
 79. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* 1990;82(2):495-506. doi:10.1161/01.CIR.82.2.495

80. Austin MA, Newman B, Selby J V, Edwards K, Mayer EJ, Krauss RM. Genetics of LDL Subclass Phenotypes in Women Twins Concordance, Heritability, and Commingling Analysis. Accessed February 13, 2023.
81. Silliman K, Shore V, Forte TM. Hypertriglyceridemia during late pregnancy is associated with the formation of small dense low-density lipoproteins and the presence of large buoyant high-density lipoproteins. *Metabolism*. 1994;43(8):1035-1041. doi:10.1016/0026-0495(94)90186-4
82. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43:1363-1379. doi:10.1194/jlr.R200004-JLR200
83. Austin MA, Newman B, Selby J V, Edwards K, Mayer EJ, Krauss RM. Genetics of LDL Subclass Phenotypes in Women Twins Concordance, Heritability, and Commingling Analysis. Accessed February 13, 2023.
84. Krauss RM, Dreon DM. Low-density-lipoprotein subclasses and response to a low-fat diet in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(2):478S-487S. doi:10.1093/AJCN/62.2.478S
85. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, Dense Low-Density Lipoprotein Particles as a Predictor of the Risk of Ischemic Heart Disease in Men. *Circulation*. 1997;95(1):69-75. doi:10.1161/01.CIR.95.1.69
86. Tribble DL, Rizzo M, Chait A, Lewis DM, Blanche PJ, Krauss RM. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *Am J Med*. 2001;110(2):103-110. doi:10.1016/S0002-9343(00)00700-2
87. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman' MJ. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res*. 1991;32. doi:10.1016/S0022-2275(20)41629-3
88. Tanfani F, Galeazzi T, Curatola G, Bertoli E, Ferrehi G. Reduced beta-strand content in apoprotein B-100 in smaller and denser low-density lipoprotein subclasses as probed by Fourier-transform infrared spectroscopy. *Biochemical Journal*. 1997;322(Pt 3):765. doi:10.1042/BJ3220765
89. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002;90(8):22-29. doi:10.1016/S0002-9149(02)02632-2
90. Fenollar-Cortés M, Albaladejo-Otón MD, Parra-Palladés S, Martínez-Hernandez P. Evaluación de un método de ultracentrifugación en gradiente de densidad para la cuantificación de colesterol y triglicéridos en las lipoproteínas HDL, LDL y VLDL. *Rev diagn biol*. Published online 2005:320-326.
91. Novedades terapéuticas para el tratamiento de dislipemias. Accessed February 14, 2024.

92. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387-2397. doi:10.1056/NEJMOA1410489/SUPPL_FILE/NEJMOA1410489_DISCLOSURES.PDF
93. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMOA1801174
94. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMOA1615664
95. Ray KK, Molemans B, Marieke Schoonen W, 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*. 2021;28(11):1279-1289. doi:10.1093/EURJPC/ZWAA047
96. de Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146. doi:10.1016/.2019.03.014
97. National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. Accessed February 15, 2024.
98. Trends in total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein in US adults, 1999-2014.
99. Kuklina E V., Yoon PW, Keenan NL. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1999-2006. *JAMA*. 2009;302(19):2104-2110. doi:10.1001/JAMA.2009.1672
100. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, Shero ST, Mussolino ME. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988-2010. *JAMA*. 2012;308(15):1545-1554. doi:10.1001/JAMA.2012.13260
101. C B, A K, PM K, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-1278. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1
102. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. doi:10.1093/eurheartj/ehaa099
103. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. doi:10.1007/s00125-006-0438-6
104. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 2002;2(3):325-333. doi:10.1055/S-2002-35403/ID/52

105. J Luis Hernández Hernández. Salud cardiovascular.
106. ¿Qué es el riesgo cardiovascular residual? Etiología, lípidos e inflamación. Accessed February 15, 2024.
107. Patel K v, Pandey A, de Lemos JA. Conceptual Framework for Addressing Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in the Era of Precision Medicine Circulation. *Circulation*. 2018;137:2551-2553. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035289
108. UCM-Cátedra Extraordinaria UCM/CLAS. Accessed February 15, 2024. <https://www.ucm.es/catedra-ucm-clas/reduccion-de-colesterol>
109. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):299-310. doi:10.1157/13116658
110. Díaz Rodríguez Á, Mantilla Morató T. LDL como objetivo terapéutico. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2019;31:1-15. doi:10.1016/J.ARTERI.2019.10.004
111. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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):2459-2472. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX144
112. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161-172. doi:10.1016/J.CELL.2015.01.036
113. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-2330. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ962
114. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-1178. doi:10.1016/S0300-8932(09)72385-1
115. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-1178. doi:10.1016/S0300-8932(09)72385-1
116. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. Accessed March 9, 2023. <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-13071736>
118. Chandran S, Watkins J, Abdul-Aziz A, et al. Inflammatory Differences in Plaque Erosion and Rupture in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2017;6(5). doi:10.1161/JAHA.117.005868
119. 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 EUROASPIRE II Study Group*. doi:10.1053/euhj.2001.2610

120. Kotseva K, Wood D, de Backer G, de Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. 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.* 2009;16(2):121-137. doi:10.1097/HJR.0B013E3283294B1D
121. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. A complete list of the REACH Registry Investigators appears. *Eur Heart J.* 2006;295:2318-2326. doi:10.1093/eurheartj/ehp356
122. Kotseva K, Wood D, de Bacquer D, et al. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY © Original scientific paper 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):636-648. doi:10.1177/2047487315569401
123. Kotseva K, de Backer G, de Bacquer 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):824-835. doi:10.1177/2047487318825350
124. Civeira F, Marco-Benedí V, Cenarro A. Papel de los lípidos en la aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol.* 2020;20(SD):2-7. doi:10.1016/S1131-3587(20)30023-6
125. Vella Ramírez JC, Rodríguez García E, Romero Román C, et al. Recomendaciones para la estandarización de la medida de lípidos y lipoproteínas. Recomendación (2018). *Revista del Laboratorio Clínico.* 2019;12(3):e57-e66. doi:10.1016/J.LABCLI.2018.08.002
126. Influencia de los niveles plasmáticos de lipoproteína (A) en el cálculo de C-LDL mediante la fórmula de Friedewald. Accessed October 22, 2022. <https://codice.areasaludcaceres.es/codice/publicaciones/7922-influencia-de-los-niveles-plasmaticos-de-lipoproteina-a-en-el-calculo-de-c-ldl-mediante-la-formula-de-friedewald.html>
127. Dangas G, Ambrose JA, D'Agate DJ, et al. Correlation of serum lipoprotein(a) with the angiographic and clinical presentation of coronary artery disease. *American Journal of Cardiology.* 1999;83(4):583-585. doi:10.1016/S0002-9149(98)00917-5
128. Molina Martín de Nicolás J, Díaz Antón B, Rubio Alonso B, et al. Revista Española de Cardiología 6000-47-HOMOCISTEÍNA Y SÍNDROME CORONARIO AGUDO: ¿HEMOS LLEGADO AL FINAL? Published online 2012. Accessed March 6, 2024. <http://www.revespcardiol.org>
129. Dahlén GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 1994;108(2):111-126. doi:10.1016/0021-9150(94)90106-6

130. Millán J, Pintó X, Muñoz A, et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2009;22(1):25-32. doi:10.1016/S0214-9168(10)70005-X
131. Hernández JL, Baldeón C, López-Sundh AE, Gonzalo Ocejó-Vinyals J, Blanco R, González-López MA. Atherogenic index of plasma is associated with the severity of Hidradenitis Suppurativa: a case-control study. doi:10.1186/s12944-020-01377-6
132. Ahn SS, Lee LE, Yoon Pyo J, Song JJ, Park YB, Lee SW. Atherogenic index of plasma predicts cerebrovascular accident occurrence in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. doi:10.1186/s12944-020-01360-1
133. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39). doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC361
134. Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 1998;49:31-62. doi:10.1146/ANNUREV.MED.49.1.31
135. Sepulveda-Sanchez JM, Matía-Francés R, Martínez-Salio A, González De La Aleja-Tejera J, Rodríguez-Pena Marin M, Porta-Etessam J. Homocysteine and cerebrovascular disease. *Rev Neurol*. 2004;38(4):347-358. doi:10.33588/rn.3804.2003605
136. Niveles de homocisteína y riesgo vascular en pacientes de una unidad de hemodiálisis, estudio prospectivo de cinco años. Accessed June 26, 2024. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842014000500051
137. Culebras Cáceres C. La homocisteína como factor de riesgo y de pronóstico a medio y largo plazo en el infarto de miocardio prematuro. Published online 2016. Accessed June 26, 2024. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=154648&info=resumen&idioma=SPA>
138. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*. 1999;131(5):363-375. doi:10.7326/0003-4819-131-5-199909070-00008
139. Ramos MS, Santiso PL, Companini LR, Espinosa OC. Homocisteína, marcador de riesgo vascular. Revisión bibliográfica. *Mediciego*. 2016;22(4):66-76. Accessed June 26, 2024. <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/564>
140. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease: The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997;277(22):1775-1781. doi:10.1001/JAMA.1997.03540460039030
141. Arnesen E, Refsum H, Børnaa KH, Ueland PM, Førde OH, Nordrehaug JE. Serum Total Homocysteine and Coronary Heart Disease. *Int J Epidemiol*. 1995;24(4):704-709. doi:10.1093/IJE/24.4.704

142. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(10):1947-1953. doi:10.1161/01.ATV.17.10.1947/ASSET/7918552C-E035-43C0-85C0-2C6D48E8D8C4/ASSETS/GRAPHIC/HQ1070303001.JPEG
143. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. *Pediatr Res.* 1996;40(1):47-52. doi:10.1203/00006450-199607000-00009
144. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997;337(4):230-237. doi:10.1056/NEJM199707243370403
145. Dierkes J, Bissé E, Nauck M, et al. The diagnostic value of serum homocysteine concentration as a risk factor for coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(7):453-457. doi:10.1515/CCLM.1998.076/MACHINEREADABLECITATION/RIS
147. Correia LCL, Esteves JP. C-Reactive protein and outcomes in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):76-85. doi:10.1590/S0066-782X2011005000032
148. He LP, Tang XY, Ling WH, Chen WQ, Chen YM. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart.* 2010;96(5):339-346. doi:10.1136/HRT.2009.174912
149. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>. 2008;359(21):2195-2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646
150. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1287. doi:10.1001/JAMACARDIO.2019.3780
151. Alén JC, Lavin-Gomez BA, Aurrecochea E, Guerra Ruiz AR, Martínez Taboada V, Gómez Gerique J. TNF Inhibitors Exert a “Hidden” Beneficial Effect in the Cardiovascular Lipoprotein Profile of RA Patients. Published online 2022. doi:10.2147/BTT.S364191
152. Wikinski R, Schreier LE, Berg GA, et al. Lipoproteínas remanentes aterogénicas en humanos. *Medicina (Buenos Aires).* 2010;70(4):375-380. Accessed June 26, 2024. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802010000400016&lng=es&nrm=iso&tlng=es

153. Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, et al. Riesgo cardiovascular residual de origen lipídico. Componentes y aspectos fisiopatológicos. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2019;31(2):75-88. doi:10.1016/J.ARTERI.2018.06.007
154. Pronóstico y manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad polivascular | Enfermería Clínica | Enfermería Clínica. Accessed November 26, 2022. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-clinica-35-pdf-13140543>
155. Redondo-Diéguez A, Gonzalez-Ferreiro R, Abu-Assi E, et al. Pronóstico a largo plazo de pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y arterias coronarias sin estenosis significativa. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):777-784. doi:10.1016/J.RECESP.2014.09.021
156. Molina Martín de Nicolás J, Rubio Alonso B, Díaz Antón B, et al. Cirugía Española 6000-83. Afectación multivaso en el infarto agudo de miocardio y prevención cardiovascular: ¿a quién tenemos que tratar más enérgicamente? *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:209.
157. La lipoproteína (a) es predictora de severidad angiográfica en varones menores de 50 años con inicio clínico de enfermedad coronaria. Accessed March 6, 2024. <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-X0300893200108025>
158. Brunelli C, Spallarossa P, Balbi M, et al. Lipoprotein (a) is increased in acute coronary syndromes (unstable angina pectoris and myocardial infarction), but it is not predictive of the severity of coronary lesions. *Clin Cardiol*. 1995;18(9):526-529. doi:10.1002/CLC.4960180909
159. Schwartzman RA, Cox ID, Poloniecki J, Crook R, Seymour CA, Kaski JC. Elevated Plasma Lipoprotein(a) Is Associated With Coronary Artery Disease in Patients With Chronic Stable Angina Pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(6):1260-1266. doi:10.1016/S0735-1097(98)00096-5
160. Gitt AK, Lautsch D, Ferri Eres D J, 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. Published online 2017. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013
161. Milà L, Barrabés JA, Lidón RM, et al. Cumplimiento previo de los objetivos recomendados de control lipídico para pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(5):376-382. doi:10.1016/J.RECESP.2019.06.012
162. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Grado de control lipídico en pacientes coronarios y medidas adoptadas por los médicos. Estudio REPAR. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(10):931-938. doi:10.1016/J.RECESP.2016.02.013
163. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe – Methodology and

- rationale for the multinational observational SANTORINI study. *Atherosclerosis Plus*. 2021;43:24-30. doi:10.1016/J.ATHPLU.2021.08.003
164. Pedro-Botet J, Plana N, Mostaza JM, et al. Hypercholesterolaemia control in Spain: The same situation with different regional realities. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2023;35(5):219-225. doi:10.1016/J.ARTERI.2023.04.001
165. Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated “Lp(a) clinic”: A concept whose time has arrived? *Atherosclerosis*. 2020;300:1-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.003
166. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of Coronary Artery Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):564-578. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306566/FORMAT/EPUB
167. Kostner GM, Ibovnik A, Holzer H, Grillhofer H. Preparation of a stable fresh frozen primary lipoprotein[a] (Lp[a]) standard. *J Lipid Res*. 1999;40(12):2255-2263. doi:10.1016/S0022-2275(20)32100-3
168. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a Reference Material Proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to Evaluate Analytical Methods for the Determination of Plasma Lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2000;46(12):1956-1967. doi:10.1093/CLINCHEM/46.12.1956
169. Consenso sobre lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Revisión bibliográfica y recomendaciones para la práctica clínica. Accessed June 20, 2024. <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-pdf-S0214916824000238>
170. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. ‘LDL-C’=LDL-C+Lp(a)-C: Implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Pediatr*. 2015;26(3):169-178. doi:10.1097/MOL.0000000000000171
171. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein (a)-cholesterol: Implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res*. 2021;62:100053. doi:10.1016/J.JLR.2021.100053
172. Arrobas T, Barco A, Rico MÁ, et al. Influencia de la concentración de la lipoproteína(a) en la consecución de objetivos terapéuticos de colesterol LDL en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Importancia del colesterol LDL corregido. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2010;22(1):7-14. doi:10.1016/S0214-9168(10)70002-4
173. Rosenson RS, Farkouh ME, Mefford M, et al. Trends in Use of High-Intensity Statin Therapy After Myocardial Infarction, 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2696-2706. doi:10.1016/J.JACC.2017.03.585

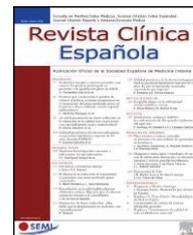
174. Anguita Sánchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, et al. Challenges in Oral Lipid-lowering Therapy: Position Document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(11):1083-1087. doi:10.1016/J.REC.2016.05.033
175. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 3867 patients who had suffered an acute coronary syndrome across the world. *Data Brief.* 2017;16:369-375. doi:10.1016/J.DIB.2017.11.034
176. De D, De M, Humano U. Página 1 de 12 INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia.
177. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia.
178. Masana L, Díaz Moya G, Pérez de Isla L, et al. Patients who suffer a first atherosclerotic cardiovascular event while taking statins are often far off of lipid targets. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2024;34(1):90-97. doi:10.1016/J.NUMECD.2023.09.022
179. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(8):803-816. doi:10.1157/13124991
180. Fiscella K, Meldrum S, Barnett S. Hospital discharge against advice after myocardial infarction: deaths and readmissions. *Am J Med.* 2007;120(12):1047-1053. doi:10.1016/J.AMJMED.2007.08.024
181. Barrios V, Castellanos M, Campuzano Ruiz R, et al. Treatment patterns and use of healthcare resources of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and hypercholesterolemia and patients with familial hypercholesterolemia in Spain: Protocol of the Reality study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. doi:10.3389/FCVM.2022.966049
182. Andrés E, Cordero A, Magán P, et al. Mortalidad a largo plazo y reingreso hospitalario tras infarto agudo de miocardio, un estudio de seguimiento de ocho años. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(5):414-420. doi:10.1016/J.RECESP.2011.09.009
183. Ttar O, Ygård N, Rik AE, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease a bstract Background Elevated plasma homocysteine lev. Published online 1997.
184. Van Oijen MGH, Claessen BEPM, Clappers N, et al. Prognostic value of free plasma homocysteine levels in patients hospitalized with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(2):135-139. doi:10.1016/J.AMJCARD.2008.03.022
185. Retterstol L, Paus B, Bohn M, et al. Plasma total homocysteine levels and prognosis in patients with previous premature myocardial infarction: A 10-year follow-up study. *J Intern Med.* 2003;253(3):284-292. doi:10.1046/J.1365-2796.2003.01096.X

186. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis? Published online 2004. doi:10.1161/01.HYP.0000130484.20501.df
187. Correia LCL, Esteves JP. C-Reactive protein and outcomes in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):76-85. doi:10.1590/S0066-782X2011005000032
188. Boffa MB, Stranges S, Klar N, Moriarty PM, Watts GF, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: A critical appraisal. *J Clin Lipidol.* 2018;12(6):1358-1366. doi:10.1016/J.JACL.2018.08.012
189. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(11):1146-1156. doi:10.1016/J.JACC.2012.12.023
190. O'Donoghue ML, Morrow DA, Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):520-527. doi:10.1016/J.JACC.2013.09.042
191. Pilar Calmarza Calmarza M, Juan García P. Los nuevos parámetros de perfil lipídico y su importancia en relación con la resistencia insulínica. Published online 2018. Accessed June 17, 2024. <http://www.semg.es/documentos-semg/guias/1002-guia-dislipemia-aterogenica-2014.html>
192. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein From the Center for Cardiovascular Disease Prevention (P. *n engl j med.* 2008;21(20):359. doi:10.1056/NEJMoa0807646
193. Cosin-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Atherosclerosis.* 2023;375:38-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.013



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Grado de consecución de los objetivos lipídicos a largoplazo en una cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo en práctica clínica real.



C. Baldeón Conde^{a,*}, N. Royuela Martínez^b, C. García Ibarbia^{a,d,e}, A.R. Guerra Ruiz^c, I. Olavarri Miguel^{b,e}, M. Cobo Belaustegui^{b,e}, B. Alio Lavín^{c,e}, F.J. González Vilchez^{b,e}, J.M. de la Torre Hernández^{b,d,e} y J.L. Hernández Hernández^{a,d,e}

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^c Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^d Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria, España

^e Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, Cantabria, España

Recibido el 5 de diciembre de 2022; aceptado el 4 de febrero de 2023

PALABRAS CLAVE

Síndrome coronario agudo;

Dislipemia;
LDL-
colesterol;

Guías de
dislipemia
ESCEAS

Resumen

Introducción y objetivos: Según los recientes estudios epidemiológicos europeos, el grado de control lipídico de los pacientes de muy alto riesgo vascular es subóptimo. En este estudio se han analizado las características epidemiológicas, los factores de riesgo cardiovascular, el perfil lipídico, la recurrencia y el grado de consecución de los objetivos lipídicos a largo plazo, según las Guías ESC/EAS, en una cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), en condiciones de práctica clínica real.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de SCA ingresados en la unidad coronaria de un hospital de tercer nivel, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2015, y seguidos hasta marzo de 2022.

Resultados: Se estudiaron 826 pacientes. Durante el periodo de seguimiento se observó una mayor prescripción de terapia hipolipemiente combinada, principalmente estatinas de alta y moderada intensidad y ezetimibe. A los 24 meses del SCA, un 33,6% de los pacientes vivos tenían un LDL < 70 mg/dl y en un 9,3% los niveles eran < 55 mg/dl. Al final del seguimiento (101 [88-111] meses), las correspondientes cifras eran del 54,5 y 21,1%. Un 22,1% de los pacientes presentaron un evento coronario recurrente, y solamente un 24,6% de ellos alcanzaron un nivel de LDL < 55 mg/dl.

* Autor para correspondencia. Correo electrónico: cristina.baldeon@scsalud.es (C. Baldeón Conde).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2023.02.001>

0014-2565/© 2023 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Acute coronary syndrome;
Dyslipidemia;
LDL cholesterol;
ESC/EAS dyslipidemia guidelines

Conclusiones: El cumplimiento de los objetivos recomendados por las Guías ESC/EAS en pacientes con SCA, es subóptimo, tanto a los 2 años como a largo plazo (7-10 años) desde el evento, y en especial en los pacientes con SCA recurrente.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Achievement of long-term lipid targets in a cohort of patients with acute coronary syndrome in real-world clinical practice

Abstract

Introduction and objectives: According to the recent European epidemiological studies, the degree of lipid control in patients with very high vascular risk is suboptimal. This study analyzes the epidemiological characteristics, cardiovascular risk factors, lipid profile, recurrence, and degree of achievement of long-term lipid targets, according to the ESC/EAS Guidelines, in a cohort of patients with acute coronary syndrome (ACS) in a real-world clinical practice setting. **Methods:** This work is a retrospective cohort study of patients diagnosed with ACS admitted to the Coronary Unit of a tertiary hospital from January 1, 2012 to December 31, 2015 and followed-up on until March 2022.

Results: A total of 826 patients were studied. During the follow-up period, greater prescribing of combined lipid-lowering therapy was observed, mainly high- and moderate-intensity statins and ezetimibe. At 24 months after the ACS, 33.6% of living patients had LDL levels <70 mg/dl and 9.3% had LDL levels <55 mg/dl. At the end of the follow-up (101 [88-111] months), the corresponding figures were 54.5% and 21.1%. Some 22.1% of patients had a recurrent coronary event and only 24.6% achieved a LDL level <55 mg/dl.

Conclusions: Achievement of the LDL targets recommended by the ESC/EAS guidelines is suboptimal in patients with ACS, both at two years and in the long-term (7-10 years), especially in patients with recurrent ACS.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más frecuente de mortalidad en Europa, y la enfermedad coronaria (EC) representa la principal causa de muerte de la población española¹. La evidencia aportada por los ensayos clínicos y los estudios genéticos de aleatorización mendeliana ha establecido que el colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) desempeña un papel causal en el desarrollo de la enfermedad arteriosclerosa².

El tratamiento con estatinas ha modificado sustancialmente la historia natural de la ECV³⁻⁵. La reducción de los niveles plasmáticos de LDL se acompaña de una regresión de la placa de ateroma cuando se alcanzan concentraciones por debajo de 70 mg/dl⁶. Con nuevos hipolipemiantes como la ezetimibe y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kesina tipo 9 (iPCSK9)⁴⁻⁶, ha cobrado importancia el concepto de «terapia hipolipemiente de alta intensidad» para alcanzar los objetivos de LDL recomendados por las Guías de Dislipemia de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (ESC/EAS)^{7,8}. En la versión de 2016, la recomendación para los pacientes con ECV establecida era alcanzar un LDL < 70 mg/dl y una disminución del 50% respecto a la cifra basal⁷. En la actualización de 2019⁸, el objetivo de LDL se redujo a < 55 mg/dl y se propuso incluso considerar un objetivo de LDL < 40 mg/dl para pacientes con eventos recurrentes a pesar de un tratamiento hipolipemiente óptimo. Sin embargo, los grandes estudios epidemiológicos europeos han evidenciado

un grado de control lipídico subóptimo en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, a pesar de un uso elevado de hipolipemiantes, alcanzándose niveles de LDL < 70 mg/dl en solamente un tercio de los sujetos evaluados^{9,10}.

En función de estas consideraciones, el objetivo del presente estudio ha sido: a) comprobar el grado de consecución del objetivo lipídico, de acuerdo con las Guías ESC/EAS 2016 y 2019, durante el seguimiento a largo plazo de una amplia cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), en condiciones de práctica clínica real; b) analizar las características epidemiológicas, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el perfil lipídico y el tratamiento pautado en estos pacientes y c) valorar los SCA recurrentes a lo largo del seguimiento y su relación con los objetivos lipídicos.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo unicéntrico no intervencionista, que incluyó a los pacientes ingresados por un SCA en la Unidad Coronaria (UC) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (Cantabria). Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de SCA (infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST [SCACEST], infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST [SCASEST] o angina inestable [AI] con necesidad de revascularización) en el informe de alta de la UC, desde el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de

2015, identificados a través de la base de datos informatizada del Servicio de Admisión y Documentación clínica del hospital. La UC sirve de referencia a toda la población de la Comunidad autónoma de Cantabria (582.905 habitantes). A los 24 meses se revisaron las historias de los pacientes y se recogieron los datos clínicos y los resultados del último perfil lipídico más próximo al final del periodo de estudio (marzo de 2022).

Variables analizadas y estudios de imagen

Las variables demográficas, de exploración física y de estudios de imagen se recogieron de la historia clínica informatizada. Se analizaron las siguientes variables epidemiológicas: edad, sexo, hábito tabáquico, historia familiar de cardiopatía isquémica (CI) precoz, historia personal de CI y otras comorbilidades (hipertensión [HTA], diabetes mellitus tipo 2 [DM2], enfermedad renal crónica [ERC], hiperuricemia, accidente cerebrovascular [ACVA], enfermedad arterial periférica [EAP], enfermedad pulmonar y enfermedad hepática). Como variables del evento principal y de pruebas de imagen se analizaron el tipo de SCA, la afectación mono o multivaso en la coronariografía (CNG) y la realización de angioplastia percutánea (ACTP). Se recogió el tipo de tratamiento hipolipemiente, las dosis y los cambios en la terapia hipolipemiente a lo largo del seguimiento.

Estudios de laboratorio

En las primeras 24 h del SCA, se extrajo una muestra de sangre en ayunas. El perfil bioquímico rutinario incluyó un perfil lipídico básico: colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y LDL calculado por la fórmula de Friedewald. La medición de los parámetros lipídicos se realizó según las recomendaciones vigentes¹¹.

Seguimiento de la cohorte

Se analizaron dos puntos temporales en el seguimiento de los pacientes con SCA, para valorar el grado de consecución de los objetivos de LDL, de acuerdo con las Guías de la ESC/EAS de 2016 y 2019. El primer análisis se llevó a cabo a los 24 meses del SCA y se realizó una segunda evaluación durante el periodo comprendido entre marzo de 2021 y marzo de 2022 (seguimiento total de 7-10 años). En ambos se recogió el perfil lipídico básico más próximo a las fechas establecidas, así como el tratamiento hipolipemiente activo en ese momento, la mortalidad y su causa. Adicionalmente, se analizó la recurrencia del SCA a lo largo del seguimiento y el porcentaje de consecución de los objetivos lipídicos en estos pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Cantabria (número: 2018.271).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm DE o mediana (RIC) según la distribución de los datos. Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney según la distribución de los datos. Para comparar las variables cualitativas

se empleó la prueba de χ^2 o el test de Fisher. La incidencia de la recurrencia del SCA se ha expresado como incidencia acumulada por 100 pacientes/año. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS® 28.0 (Armonk, NY: IBM Corp, EE. UU.). Se consideró significativo, en todos los cálculos un valor de $p < 0,05$ de 2 colas.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 826 pacientes con SCA, 449 con una afectación monovaso (55%) y 377 multivaso (45%). La [tabla 1](#) muestra las características epidemiológicas basales de la cohorte total y estratificada en función de la afectación del árbol coronario. Solamente 17 pacientes se perdieron al final del seguimiento. De los pacientes en los que sí se realizó perfil lipídico de control, no se registró el tratamiento en la historia clínica en 16 de ellos, a los 24 meses, y en 7 de ellos al final del seguimiento.

Evolución del perfil lipídico y su relación con la afectación angiográfica

La [tabla 2](#) muestra las variables del perfil lipídico en el momento del evento, a los 24 meses y al final del seguimiento, de forma global y en función de la afectación del árbol coronario. El porcentaje de reducción del LDL a los 24 meses del SCA fue del 33,2% y, al final del periodo de seguimiento, del 39,1%. En los pacientes con afectación monovaso, los niveles de LDL se redujeron en un 30% a los 2 años del SCA y en un 38,9% al final del seguimiento. Las respectivas reducciones porcentuales de LDL en los sujetos con afectación coronaria multivaso fueron del 33,9 y del 40,9%. No hubo diferencias significativas en los niveles medios de LDL a los 24 meses ni al final del seguimiento.

Tipo de tratamiento hipolipemiente al ingreso, al alta y durante el periodo de seguimiento

En la [figura 1](#) se muestra el tipo de tratamiento hipolipemiente empleado en los diferentes periodos analizados. Destacar que a pesar del cumplimiento subóptimo de objetivos tan solo se aumentó la dosis del tratamiento con estatinas en un 19,7%, e incluso en un porcentaje superior, 29,7%, se redujo la dosis de estatina o se retiró, siendo la principal causa documentada la alteración del perfil hepático.

Grado de consecución del objetivo lipídico

A los 24 meses del SCA, el grado de consecución del objetivo de LDL era subóptimo (LDL < 70 mg/dl: 207 pacientes —33,6%; LDL < 55 mg/dl: 56 pacientes — 9,3%), al igual que al final del seguimiento (341 pacientes—54,4% tenían LDL < 70 mg/dl y 132 sujetos presentaban un LDL < 55 mg/dl —21,1%).

En las [figuras 2A y B](#) se muestra el grado de consecución del objetivo de LDL a los 24 meses del SCA y al final del periodo de seguimiento, en función de la terapia hipolipemiente recibida por los pacientes. En la [figuras 3A y B](#) se reflejan estos datos en relación con la afectación del árbol coronario.

Tabla 1 Características epidemiológicas basales de los pacientes con SCA de acuerdo con la afectación del árbol coronario

Variable	Total	Monovaso	Multivaso	Valor de p
Sexo (varón), n (%)	656 (79,4)	351 (78,2)	305 (80,9)	0,33
Edad (años), m ± DE	61,64 ± 12,7	60,5 ± 13,2	63 ± 12	0,0005
PAS (mmHg), m ± DE	135,1 ± 29,5	135,3 ± 29,1	134,9 ± 34,9	0,89
PAD (mmHg), m ± DE	78,7 ± 17,5	78,5 ± 17,7	79 ± 17,3	0,66
Frecuencia cardíaca (lpm), m ± DE	72,3 ± 17,2	72,1 ± 16,7	72,5 ± 17,8	0,72
IMC (kg/m ²), m ± DE	28,2 ± 3,3	28,2 ± 3,8	28,3 ± 2,2	0,79
Tabaquismo activo, n (%)	396 (47,9)	220 (49)	176 (46,7)	0,51
HTA, n (%)	429 (51,9)	222 (49,4)	207 (54,9)	0,12
Dislipemia, n (%)	375 (45,4)	177 (39,4)	198 (52,5)	< 0,0001
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	154 (18,6)	72 (16)	82 (21,8)	0,0036
HbA1c (%), m ± DE	7,3 ± 1,6	7,3 ± 1,7	7,2 ± 1,4	0,69
Hiperuricemia, n (%)	35 (4,2)	16 (3,6)	19 (5)	0,29
Enfermedad renal crónica, n (%)	35 (4,2)	17 (3,8)	18 (4,8)	0,48
Enfermedad pulmonar, n (%)	87 (10,5)	47 (10,5)	40 (10,6)	0,95
Hepatopatía, n (%)	41 (5)	23 (5,1)	18 (4,8)	0,82
IAM familiar precoz, n (%)	116 (14)	64 (14,3)	52 (13,8)	0,85
ECV previa, n (%)	172 (20,8)	80 (17,8)	92 (24,4)	0,02
Enfermedad arterial periférica, n (%)	46 (5,6)	15 (3,3)	31 (8,2)	0,001
SCA, n (%)	123 (14,9)	60 (13,4)	63 (16,7)	0,18
ACV, n (%)	28 (3,4)	15 (3,3)	13 (3,4)	0,93
ACV isquémico, n (%)	23 (2,8)	12 (2,7)	11 (2,9)	0,83

ACV: accidente cerebrovascular; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; m: media; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 2 Perfil lipídico según afectación del árbol coronario en control evolutivo

Evento	Total	Monovaso	Multivaso	Valor de p
Colesterol total, m ± DE	193,5 ± 46,3	193 ± 45,6	193,2 ± 42,1	0,85
LDL, m ± DE	121,8 ± 40,4	121,7 ± 40,1	123,1 ± 38,7	0,31
HDL, m ± DE	45,8 ± 12,9	45,8 ± 13	46,7 ± 12,4	0,01
Triglicéridos, m ± DE	130,5 ± 147,5	130,5 ± 147,5	120,2 ± 74,7	0,08
Colesterol no HDL, m ± DE	147,4 ± 46,1	146,9 ± 42	148,1 ± 50,6	0,73
Veinticuatro meses				
Colesterol total, m ± DE	150,6 ± 33,7	151,1 ± 34,7	150,2 ± 32,6	0,74
LDL, m ± DE	81,4 ± 25,9	81,5 ± 26	81,4 ± 25,9	0,96
HDL, m ± DE	44,6 ± 12,1	45,04 ± 11,7	44,2 ± 12,5	0,23
Triglicéridos, m ± DE	121,2 ± 72,7	122,4 ± 79,4	119,9 ± 63,7	0,81
Colesterol no HDL, m ± DE	106 ± 31,5	106,3 ± 33,5	105,6 ± 29	0,78
Fin de seguimiento (2021-2022)				
Colesterol total, m ± DE	142,7 ± 36,1	143,5 ± 38,1	141,8 ± 33,5	0,56
LDL, m ± DE	74,1 ± 30,9	75,2 ± 33,4	72,8 ± 27,5	0,35
HDL, m ± DE	44,3 ± 11,9	44,6 ± 12,44	44 ± 11,3	0,64
Triglicéridos, m ± DE	128,2 ± 72,9	125,4 ± 67,1	131,8 ± 79,8	0,34
Colesterol no HDL, m ± DE	98,4 ± 33,8	98,9 ± 36,3	97,7 ± 30,4	0,69

DE: desviación estándar; HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; m: media.

Recurrencia del síndrome coronario agudo y mortalidad

A lo largo del seguimiento, 179 pacientes presentaron un evento recurrente (22,1%), de los cuales 118 (14,6%) lo desarrollaron durante los primeros 2 años, y 95 a partir del segundo año. El número de pacientes que presentaron una recurrencia del SCA en los primeros 6 meses fue de 31, entre los 6 y los 12 meses la cifra fue de 37 y 50 pacientes tuvieron un nuevo SCA durante el segundo año. El porcentaje de

consecución del objetivo de LDL a los 2 años, en los pacientes con un evento recurrente, fue: LDL < 70 mg/dl; 29,4 vs. 35,3% (p=0,34) y LDL < 55 mg/dl; 7,1 vs. 10,1% (p=0,49), respectivamente. Al final del seguimiento los respectivos datos fueron: LDL < 70 mg/dl; 56,9 vs. 53,8% (p=0,59) y LDL < 55 mg/dl 24,6 vs. 20,3% (p=0,34). De los pacientes que ya habían tenido un segundo evento en los primeros 24 meses, 34 de ellos tuvieron al menos un tercer SCA. Cabe destacar que, de ellos, al final del seguimiento, tan solo 2 pacientes alcanzaron un LDL < 55 mg/dl y ninguno de ellos tenía un LDL < 40 mg/dl.

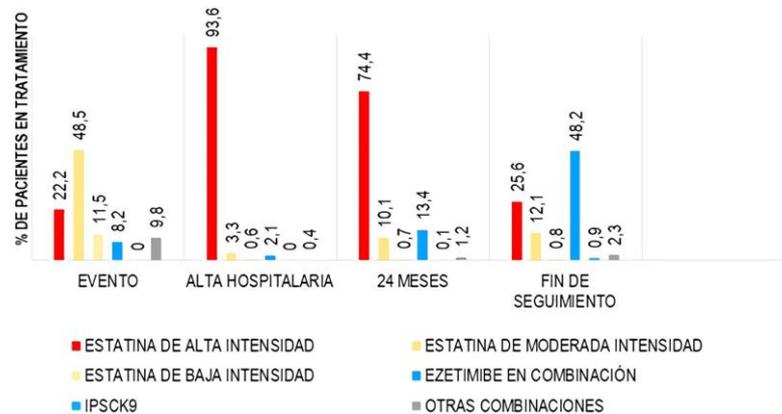


Figura 1 Tratamiento hipolipemiente de los pacientes con SCA. IPCSK9: inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kesina tipo 9. «Ezetimibe combinación se refiere al uso de estatinas de alta (n = 70), moderada (n = 13) o baja intensidad (n = 1) y ezetimibe a los 24 meses». «Ezetimibe combinación se refiere al uso de estatinas de alta (n = 235), moderada (n = 47) o baja intensidad (n = 3) y ezetimibe al final del seguimiento».

Respecto a la mortalidad, el 22,2% de los pacientes (n = 183) fallecieron a lo largo del seguimiento, un 7,6% de ellos (n = 63) en los primeros 24 meses. La principal causa de muerte fue un evento cardiovascular recurrente (34,1%), seguida de la enfermedad neoplásica (30,2%). Los pacientes con un SCA recurrente presentaron una mayor mortalidad que los pacientes que no lo presentaron (26,8 vs. 20,8%; p = 0,006). No se encontraron diferencias significativas ni en la mortalidad (20 vs. 24,7%; p = 0,13) ni en términos de recurrencia (10,9 vs. 11,2%; p = 0,096) en función de la afectación monovaso o multivaso, respectivamente.

Discusión

Nuestros resultados muestran que el grado de consecución del objetivo de LDL a largo plazo en una amplia cohorte de pacientes con SCA es subóptimo, en especial el recomendado por las Guías de la ESC/EAS de 2019, a pesar de recibir, en un alto porcentaje de los casos, estatinas de alta intensidad. Estos datos están en consonancia con los últimos resultados de los grandes estudios europeos, aunque, en ellos, el periodo de seguimiento fue más corto^{9,10}.

La media de edad de nuestra cohorte es inferior a la de los 622 pacientes con enfermedad coronaria incluidos en el estudio DA VINCI (62 vs. 67 años), siendo el sexo masculino el predominante en ambos (79 vs. 76%). La prevalencia de tabaquismo activo fue mayor en nuestro estudio (48 vs. 12%), pero el porcentaje de pacientes hipertensos (52 vs. 73%), con DM2 (19 vs. 38%) y con ERC (4 vs. 7%) fue menor. En los pacientes en prevención secundaria del estudio DA VINCI, el grado de consecución global del objetivo lipídico fue del 39%, siendo algo superior en aquellos con enfermedad coronaria (44%). En nuestro estudio, se objetivó un LDL < 70 mg/dl a los 24 meses del SCA en un 33,6% de los pacientes. Aunque en el momento de la inclusión no se habían publicado las guías de dislipemia de la ESC/EAS, si consideramos un objetivo de LDL < 55 mg/dl, a los 24 meses del SCA solo un 9,3% lo cumplía. Cabe destacar que un LDL < 55 mg/dl solo se objetivó en uno de cada 5 pacientes con SCA, tras 7 a 10 años de seguimiento.

En el registro EUROASPIRE V, se incluyeron un total de 7824 pacientes con SCA seguidos durante 6 meses. El 32% alcanzaron un LDL < 70 mg/dl, el 49% en el subanálisis de la población española. Aproximadamente la mitad recibían estatinas de alta intensidad a los 6 meses. Se recogió una reducción o interrupción del tratamiento en el 20,8% y una intensificación en el 11,7%. En nuestra cohorte, se realizó algún cambio en el tratamiento hipolipemiente en cerca de uno de cada 3 pacientes. El porcentaje de pacientes al que se aumentó la dosis de estatina fue inferior (6,7 vs. 11,7%) y también lo fue el porcentaje de los que se redujo la dosis o se retiró el fármaco (10 vs. 20,8%). Las causas de la interrupción del tratamiento en el registro EUROASPIRE V fueron la intolerancia al tratamiento (15,8%) y la decisión del clínico (36,8%). En nuestro estudio, el porcentaje de retirada por intolerancia fue menor (4%).

En el estudio DA VINCI, el 35% de los pacientes alcanzaron el objetivo lipídico y la mayor parte recibía estatinas de moderada intensidad. En comparación con nuestra cohorte, cerca del 70% recibía estatinas de alta intensidad a los 24 meses del evento y solo uno de cada 4 sujetos tenía niveles de LDL por debajo de 70 mg/dl. Sin embargo, se observó un cambio en el tratamiento hipolipemiente durante los años de seguimiento. Así, al final del estudio, uno de cada 2 pacientes estaba recibiendo una terapia hipolipemiente combinada, a pesar de lo cual el grado de consecución del objetivo de LDL < 55 mg/dl era bajo (14%). Las razones son múltiples, predominando la inercia terapéutica y la falta de adherencia¹². El uso de los iPCSK9 se ha generalizado después de la publicación de los estudios FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES^{5,6}. Sin embargo, tan solo 6 pacientes recibían esta terapia al final del seguimiento, lo cual podría estar, en parte, en relación con las condiciones financiadas para su uso según el informe de posicionamiento terapéutico vigente, aunque posiblemente existan otras causas^{13,14}.

Los datos sobre recurrencia del SCA son similares a los publicados, con un porcentaje de recurrencia, en el primer año, en torno al 8-20%¹⁵. Además, si comparamos nuestras cifras de recurrencia a largo plazo, con las de un estudio

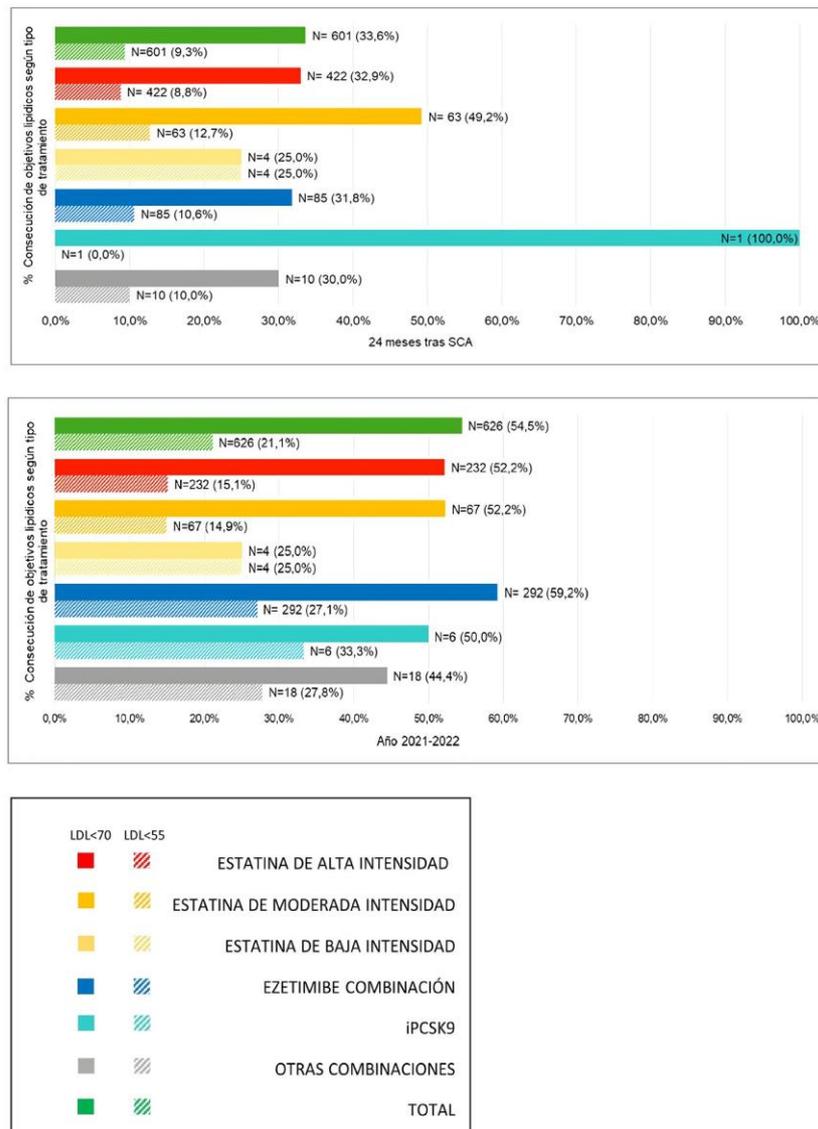


Figura 2 A) Porcentaje de consecución de objetivo de LDL según el tipo de tratamiento hipolipemiante (24 meses). En 16 pacientes no estaba recogido su tratamiento o no recibían ningún hipolipemiante. B) Porcentaje de consecución de objetivo de LDL según el tipo de tratamiento hipolipemiante (fin de seguimiento). En 7 pacientes no estaba recogido su tratamiento o no recibían ningún hipolipemiante.

realizado en pacientes con SCA seguidos durante 8 años, los resultados son superponibles, con una recurrencia en torno al 21,7%¹⁶. Cabe resaltar que un 66% de los pacientes presentaron una recurrencia del SCA en los 2 primeros años tras el evento inicial, lo que pone de manifiesto la relevancia de intentar alcanzar el objetivo de control del LDL colesterol lo antes posible. De hecho, en los pacientes con un SCA y un posterior evento recurrente el porcentaje de consecución de un LDL < 55 mg/dl es incluso inferior al de aquellos

sin recurrencia, tanto a los 2 años como al final del seguimiento, a pesar de tener un riesgo cardiovascular muy alto. Esto se asocia significativamente con una mayor mortalidad, como se evidencia en estudios previos, pero no encontramos diferencias significativas en cuanto a la recurrencia o la mortalidad en función de la afectación del árbol coronario, aunque que la frecuencia del evento combinado (recurrencia y/o mortalidad), fue mayor en los pacientes con afectación multivaso¹⁷.

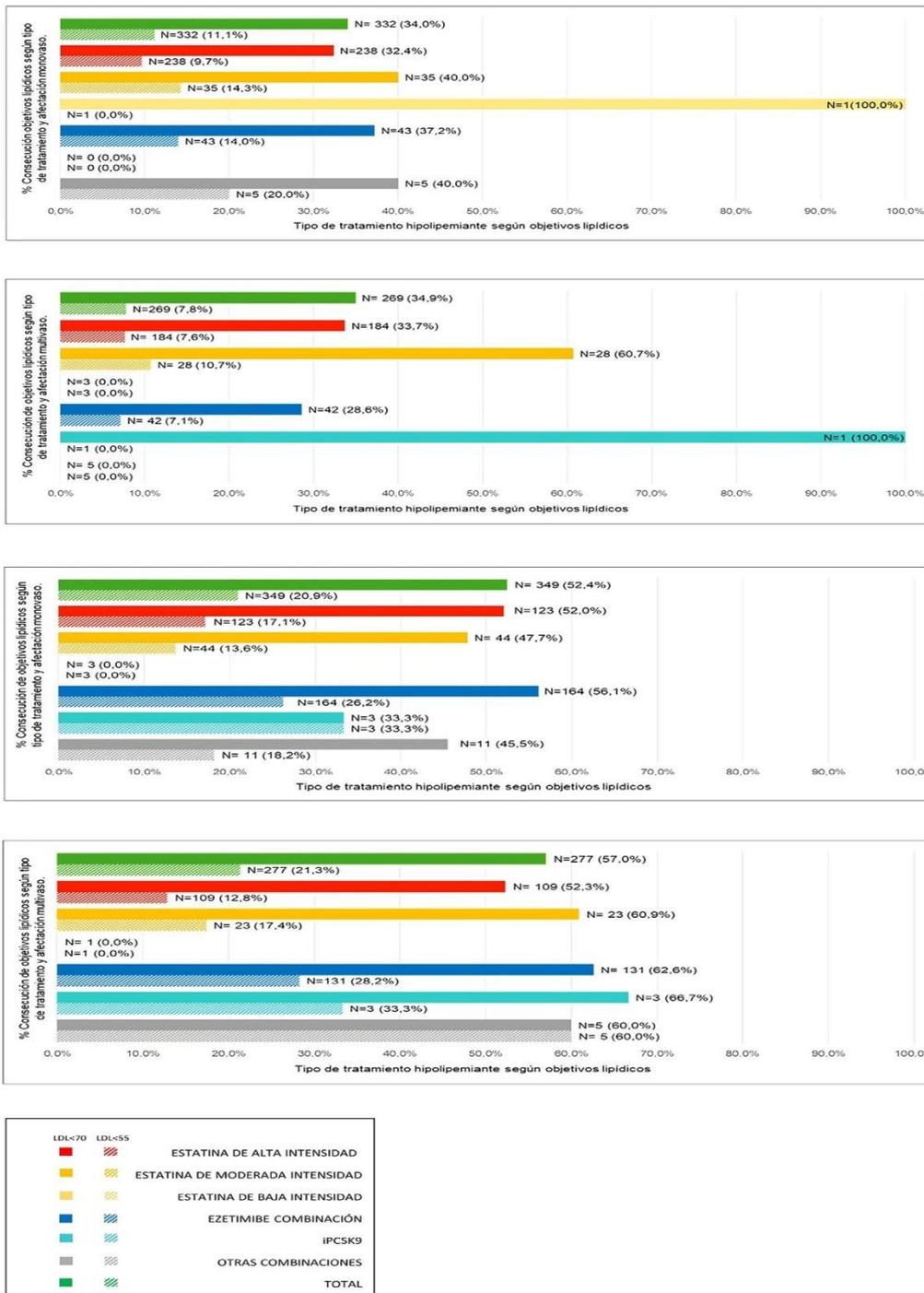


Figura 3 A) Porcentaje de consecución de objetivo de LDL según el tipo de tratamiento hipolipemiante y afectación del árbol coronario (24 meses). B) Porcentaje de consecución de objetivo de LDL según el tipo de tratamiento hipolipemiante y afectación del árbol coronario (fin de seguimiento).

Consideraciones metodológicas y limitaciones

Los pacientes se han estudiado en un solo centro por lo que los resultados podrían no ser generalizables a otros países o ámbitos geográficos. Sin embargo, el número de pacientes incluidos es amplio y nuestra comunidad tiene centralizada la UC. El objetivo lipídico se definió según las recomendaciones de las guías ESC/EAS vigentes en cada momento del estudio. Se han analizado los datos en un contexto de práctica real, lo que conlleva las limitaciones inherentes a la variabilidad de la praxis clínica. Finalmente, el motivo de los cambios o de la retirada de la medicación hipolipemiente se ha obtenido de las historias clínicas, con las limitaciones que ello conlleva.

Conclusiones

El grado de consecución del objetivo de LDL a largo plazo en una cohorte de pacientes con SCA es subóptimo, a pesar de recibir en un alto porcentaje de los casos, una terapia hipolipemiente con estatinas de alta intensidad. Aunque se ha observado un cambio secular en la intensificación del tratamiento hipolipemiente, con un aumento del uso de las combinaciones de estatinas y ezetimibe, el objetivo de LDL < 55 mg/dl solo se alcanzó, a largo plazo, en uno de cada 5 pacientes con SCA.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

- Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte [consultado 30 Nov 2022] Disponible en: <http://www.ine.es>.
- Ference A, Ginsberg H, Graham I, Kausik KR, Packard C, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459--72, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano R, McCagg A, White J, Theroux P, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387--3239, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1410489>.
- Schwartz G, Steg G. ODYSSEY outcomes. Alirocumab and Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;279:2097--107, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1801174>.
- Sabatine MS, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713--22, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1615664>.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLA-GOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373--84, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>.
- Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:72--7 [consultado 30 Nov 2022]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eas-2016-sobre-el-articulo-S0300893217300027>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:403 [consultado 30 Nov 2022]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eas-2019-sobre-el-articulo-S0300893220300403>.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias 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 of Prev Cardiol*. 2020;28:1279--89, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
- De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135--46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>.
- Vella Ramírez JC, Rodríguez García E, Romero Román C, Candás Estébanez B, Castro Castro MJ, Arrobas Velilla T, et al. Recomendaciones para la estandarización de la medida de lípidos y lipoproteínas. Recomendación (2018). *Rev Lab Clín*. 2019;12:57--66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2018.08.002>.
- Galvea E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Grado de control lipídico en pacientes coronarios y medidas adoptadas por los médicos. Estudio REPAR. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:931--8 [consultado 30 Nov 2022]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-grado-control-lipidico-pacientes-coronarios-articulo-S0300893216300136>.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia (3/3/2016) [consultado 30 Nov 2022] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-ALIROCUMAB/V1/22042016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia (22/4/2016) [consultado 30 Nov 2022] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-praluent-hipercolesterolemia.pdf>
- Fiscella K, Meldrum S, Barnett S. Hospital discharge against advice after myocardial infarction: Deaths and readmissions. *Am J Med*. 2007;120:1047--53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.08.024>.
- Andrés E, Cordero A, Magán P, Alegría E, León M, Luengo E, et al. Mortalidad a largo plazo y reingreso hospitalario tras infarto agudo de miocardio, un estudio de seguimiento de ocho años. *Rev Esp Card*. 2012;65:414--20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.09.009>.
- Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rötter J, et al. Reduction of Atherothrombosis for continued health (REACH) Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Arterothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30:2318--26, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp355>.

230

IX ANEXOS



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Análisis de las alteraciones del metabolismo de los lípidos y su asociación con los hallazgos coronariográficos en pacientes con síndrome coronario agudo y evaluación del grado de consecución de los objetivos lipídicos.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2018.271)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal la Dra. **CRISTINA BALDEON CONDE**.

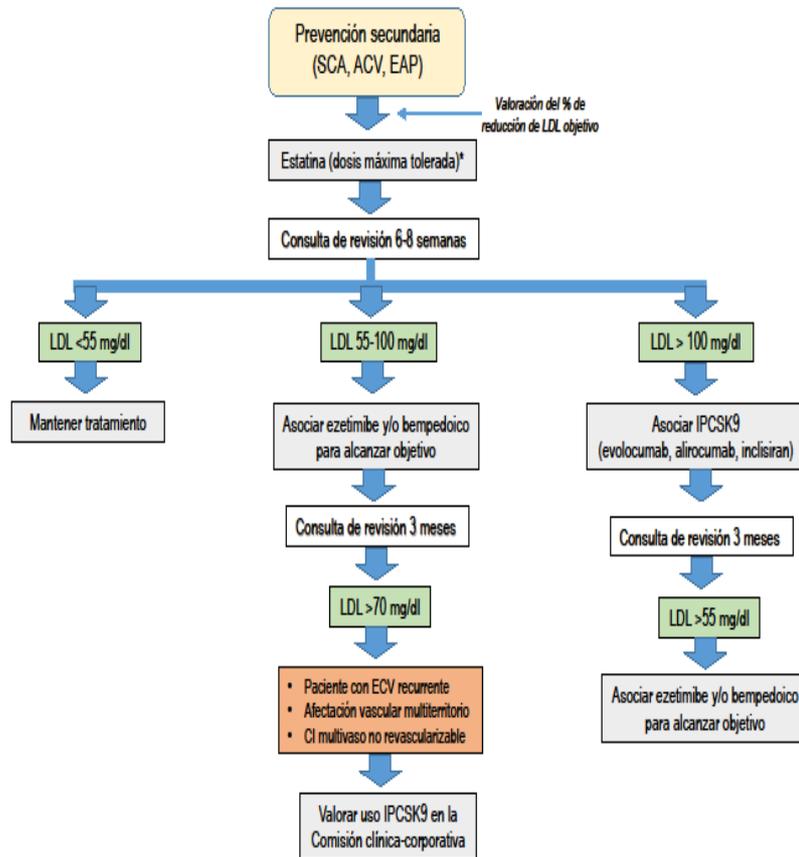
Como queda reflejado en el Acta: **06/2019**.

Lo que firmo en Santander, a **12 de abril de 2019**



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretario/a del CEIm

Algoritmo para el manejo del paciente con ECVA



*Estatina (dosis máxima tolerada) o bien combinaciones de hipolipemiantes (estatinas a dosis máxima tolerada + ezetimibe y/o bempedoico si se puede conseguir LDL < 55 mg/dl de inicio. Si TG > 150 y objetivo de LDL valorar IPE

