

# Impacto de la optimización del tratamiento hipolipemiante en el riesgo cardiovascular residual

## *Impact of Optimizing Lipid-Lowering Therapy on Residual Cardiovascular Risk*

WALTER MASSON<sup>1, 2, MTSAC</sup>, LEANDRO BARBAGELATA<sup>2, MTSAC</sup>, GERARDO MASSON<sup>1, 3, MTSAC</sup>, SANTIAGO LYNCH<sup>3, MTSAC</sup>, MELINA HUERIN<sup>1, 4, MTSAC</sup>, DANIEL SINIAWSKI<sup>1, 2, MTSAC</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** el modelo SMART-REACH predice el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes.

**Objetivos:** los objetivos de este estudio fueron: a) evaluar el riesgo residual en una población en prevención secundaria y niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) fuera de meta; b) mediante un modelo de simulación, determinar el impacto de optimizar las terapias hipolipemiantes en términos de reducción del riesgo residual.

**Material y métodos:** estudio transversal, descriptivo y multicéntrico. Se incluyeron consecutivamente pacientes con antecedentes cardiovasculares y un C-LDL mayor o igual que 55 mg/dL. El riesgo de eventos recurrentes (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte vascular) a 10 años y a lo largo de la vida se estimó utilizando el modelo SMART-REACH. Mediante una simulación, se optimizó el tratamiento hipolipemiante de cada paciente (utilizando estatinas, ezetimibe o inhibidores de proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 [iPCSK9]), se estimó el descenso del C-LDL, se verificó el alcance del objetivo lipídico y se calculó la reducción del riesgo cardiovascular y el número necesario a tratar (NNT) correspondiente.

**Resultados:** se incluyeron 187 pacientes (edad media 67,9 ± 9,3 años, 72,7% hombres). Los riesgos residuales calculados a 10 años y a lo largo de la vida fueron 37,1 ± 14,7% y 60,3 ± 10,7%, respectivamente. Globalmente, se pudo optimizar una sola estrategia farmacológica con estatinas, ezetimibe o un iPCSK9 en el 38,5%, el 11,5% y el 5,5% de la población, respectivamente. La optimización basada en dos tratamientos se realizó en el 27,5% (estatinas + ezetimibe), el 7,7% (estatinas + iPCSK9) y el 1,1% (ezetimibe + iPCSK9) de los casos. En 15 pacientes se optimizó el tratamiento considerando los tres fármacos. El 53,9% y el 62,9% de las acciones para optimizar el tratamiento mostraron un NNT menor que 30 para evitar un evento a 10 años o a lo largo de la vida, respectivamente.

**Conclusión:** en este estudio, los pacientes con antecedentes cardiovasculares que no alcanzan la meta de C-LDL mostraron un riesgo residual considerable. La simulación mostró un importante margen para optimizar el tratamiento, con un impacto notable en el riesgo residual.

**Palabras clave:** Riesgo cardiovascular residual - Colesterol LDL - Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa - Ezetimibe - Inhibidores de la PCSK9

### ABSTRACT

**Background:** The SMART-REACH model predicts the risk of recurrent cardiovascular events.

**Objectives:** The objectives of this study were: a) to evaluate the residual cardiovascular risk in a secondary prevention population with LDL-C levels above the recommended goal, using a simulation model; and b) to determine the impact of optimizing lipid-lowering therapies in terms of residual cardiovascular risk reduction.

**Methods:** We conducted a cross-sectional, descriptive and multicenter study. Patients with a history of cardiovascular disease and a LDL-C ≥55 mg/dL were consecutively included. The 10-year and lifetime risk of recurrent events (myocardial infarction, stroke, or vascular death) were estimated using the SMART-REACH model. By means of a simulation, lipid-lowering treatment was optimized for each patient [using statins, ezetimibe and/or PCSK9 (PCSK9) inhibitors], with estimation of

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:323-330. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i5.20663>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2023;91:319-320. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i5.20666>

Recibido: 28/08/2023 - Aceptado: 03/09/2023

**Dirección para correspondencia:** Walter Masson. E-mail: [walter.masson@hospitalitaliano.org.ar](mailto:walter.masson@hospitalitaliano.org.ar). Dirección postal: Perón 4190. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina (Código postal: C1199ABB).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular San Isidro - Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular Lezica, San Isidro, Buenos Aires, Argentina.

LDL-C reduction, checking if lipid-lowering goal was achieved and calculating the reduction in cardiovascular risk and the corresponding number needed to treat (NNT).

**Results:** The cohort was made up of 187 patients; mean age was  $67.9 \pm 9.3$  years and 72.7% were men. The calculated 10-year and lifetime residual risks were  $37.1 \pm 14.7\%$  and  $60.3 \pm 10.7\%$ , respectively. Overall, treatment was optimized with a single pharmacological strategy with statins, ezetimibe or PCSK9 inhibitor in 38.5%, 11.5% and 5.5% of the population, respectively. Optimization based on two treatments was performed in 27.5% (statins + ezetimibe), 7.7% (statins + PCSK9 inhibitor) and 1.1% (ezetimibe + PCSK9 inhibitor) of the cases. In 15 patients, treatment was optimized when the three drugs (statins + ezetimibe + PCSK9 inhibitor) were considered. Overall, 53.9% and 62.9% of the actions implemented to optimize treatment showed a 10-year or lifetime NNT  $\leq 30$  to prevent an event, respectively.

**Conclusion:** In this study, patients with a history of cardiovascular disease who do not reach LDL-C goal showed significant residual cardiovascular risk. The simulation model showed a significant margin for optimizing treatment, with a marked reduction in residual cardiovascular risk.

**Key words:** Residual Cardiovascular Risk - Cholesterol LDL - Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors Ezetimibe - PCSK9 Inhibitors

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular representa la principal causa de muerte a nivel global. (1) Dentro del ámbito de la prevención cardiovascular secundaria, las terapias actuales han demostrado una notable capacidad para reducir el riesgo de nuestros pacientes. Sin embargo, a pesar de estas medidas, los eventos cardiovasculares continúan manifestándose, incluso entre aquellos pacientes que reciben un tratamiento farmacológico óptimo. Como resultado, se utiliza comúnmente el concepto de “riesgo cardiovascular residual” para describir la persistencia del riesgo de eventos recurrentes, que subsiste a pesar de abordar los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la presión arterial o los niveles de glucemia. (2)

El pronóstico de los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular presenta una notable variabilidad. Se conoce que los factores de riesgo clásicos predicen en forma independiente los eventos recurrentes y la mortalidad. (3) Asimismo, se ha explorado la posibilidad de estimar el riesgo residual a través de puntajes hace varios años. (4,5) Sin embargo, su utilidad es limitada en las poblaciones contemporáneas que reciben estatinas y otras terapias cardioprotectoras como estándar de atención. (6)

Recientemente, se ha desarrollado un modelo para predecir eventos cardiovasculares recurrentes basado en la cohorte del estudio “Reduction of Atherothrombosis for Continued Health” (REACH). (7) Este modelo, denominado SMART-REACH, tiene la capacidad de estimar el riesgo a 10 años y el riesgo a lo largo de la vida de experimentar un evento cardiovascular recurrente (infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV] o muerte vascular). Estas estimaciones se basan en las características clínicas de los pacientes que son de fácil acceso en un entorno clínico habitual. Además, este modelo permite cuantificar el impacto de diferentes tratamientos farmacológicos sobre el riesgo residual, mediante la estimación de la reducción del riesgo y el cálculo del número necesario a tratar (NNT) para evitar un evento.

Los objetivos de este estudio fueron: a) evaluar el riesgo residual cardiovascular en una población con antecedentes de enfermedad cardiovascular y niveles de C-LDL por encima de los objetivos recomendados, utilizando el modelo SMART-REACH; b) mediante un modelo de simulación, determinar el impacto potencial de optimizar las terapias hipolipemiantes en términos de reducción del riesgo cardiovascular residual.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y multicéntrico, en cinco centros ambulatorios de cardiología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Gran Buenos Aires, entre los meses de julio y noviembre de 2022. Se identificaron e incluyeron consecutivamente los pacientes con una edad entre 45 y 80 años (rango etario que permite calcular el riesgo residual con el modelo SMART-REACH) que tuvieran antecedentes cardiovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular). Para el presente trabajo, se seleccionaron los pacientes que además no cumplieran con la meta de C-LDL recomendada por las guías actuales ( $<55$  mg/dL). (8) Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos y se obtuvo información sobre sus antecedentes, los factores de riesgo cardiovascular y la medicación recibida.

Los niveles séricos de glucosa, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), triglicéridos, proteína C reactiva, lipoproteína(a) [Lp(a)] y creatinina, se midieron según los métodos estándar. El C-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald. (9) La tasa de filtración glomerular se estimó de acuerdo con la ecuación CKD-EPI (del inglés, *chronic kidney disease-epidemiology collaboration*). (10)

Los riesgos de eventos recurrentes (IAM, ACV o muerte vascular) a 10 años y a lo largo de la vida se estimaron utilizando el modelo SMART-REACH. (7)

Posteriormente, se realizó un modelo de simulación en el cual se buscó optimizar al máximo el tratamiento hipolipemiente de cada paciente, se estimó cuál sería el descenso de C-LDL y se verificó si se alcanzaba o no el objetivo lipídico recomendado. Basándonos en las recomendaciones del último Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología para los pacientes en prevención secundaria de muy alto riesgo que no alcanzan la meta de C-LDL, (11) se consideró optimizar el tratamiento hipolipemiente en el siguiente orden: 1) aumentar la dosis de estatinas al

máximo, utilizando estatinas de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/día o rosuvastatina 40 mg/día). La elección entre los dos esquemas se basó en el tratamiento previo (aumentar la estatina que venía recibiendo el paciente). Si, por el contrario, el paciente recibía otra estatina, se optó arbitrariamente por administrar atorvastatina 80 mg/día; 2) agregar ezetimibe si a pesar del tratamiento con estatinas no se alcanzó la meta de C-LDL; 3) agregar un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) cuando a pesar del tratamiento con estatinas y ezetimibe, el C-LDL superó el umbral de 70 mg/dL. La simulación contempló tres pasos como máximo en el proceso de optimización (una estrategia por vez). En algunos pacientes, el margen para optimizar el tratamiento incluyó un único paso (siguiendo el orden de las estrategias nombradas previamente), mientras que otros pacientes necesitaron dos o tres pasos.

Para estimar cuál sería el descenso hipotético del C-LDL con cada tratamiento, consideramos las siguientes asunciones: a) duplicar la dosis de estatinas implica un descenso adicional del 6% en el valor de C-LDL; (12) b) agregar ezetimibe implica un descenso adicional del 23% en el valor de C-LDL; (13,14) c) agregar un iPCSK9 implica una reducción adicional del 54% en el valor de C-LDL; (15) d) cambiar de una estatina de moderada intensidad a una de alta intensidad implica un descenso adicional del 16% en el valor de C-LDL; (13,16) e) cambiar de una estatina de baja intensidad a una de alta intensidad implica un descenso adicional del 23% en el valor de C-LDL; (13) f) agregar altas dosis de una estatina de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/día) en aquellos pacientes que no recibían dichos fármacos implica un descenso adicional del 50% en el valor de C-LDL; (13) g) dado que el modelo SMART-REACH no permite seleccionar a la pitavastatina, se eligió en esos casos una estatina de similar intensidad (atorvastatina 10 mg/día). (17)

Finalmente, se calculó la reducción del riesgo cardiovascular residual a 10 años y a lo largo de la vida, y el NNT correspondiente, con cada paso de optimización necesario para que el paciente alcance la meta de C-LDL. El modelo SMART-REACH calculó automáticamente estos resultados luego de cambiar el tratamiento de cada paciente.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartílico [RIC] 25-75) según su distribución, mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Las diferencias entre los datos continuos de dos grupos se analizaron mediante una prueba T de Student si las variables tenían una distribución normal o con una prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney en caso contrario. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizaron los paquetes de software STATA 13.0.

### Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones para la investigación médica contenidas en la Declaración de Helsinki, las normas de Buena Práctica Clínica y las normas éticas vigentes. El comité de ética institucional revisó y aprobó el protocolo.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 187 pacientes (edad media  $67,9 \pm 9,3$  años, 72,7% hombres). La prevalencia de diabetes tipo 2 en la población fue del 27,3% y el 72,2% de los pacientes eran hipertensos. Además, el 17,1% de los pacientes no tenía controlada

la presión arterial y el 10,7% continuaba fumando. El C-LDL promedio fue de  $81,4 \pm 23,8$  mg/dL y la mediana de triglicéridos fue de 115 mg/dL (RIC 88-153). Las características basales de la población se describen en la Tabla 1.

En total, el 95,2% de la población estaba medicada con estatinas (estatinas de alta intensidad: 58,9%; estatinas de intensidad moderada/baja: 41,1%). El tipo y dosis de estatinas utilizadas se muestran en la Tabla 2.

En cuanto a la medicación hipolipemiante no estatinas, el 40,6% de los sujetos recibía ezetimibe (a un solo paciente se lo medicó con ezetimibe como monoterapia, el resto lo recibió en combinación con estatinas), mientras que a dos pacientes se los trató con un iPCSK9.

En promedio, los riesgos residuales calculados a 10 años y a lo largo de la vida fueron  $37,1 \pm 14,7\%$  y  $60,3 \pm 10,7\%$ , respectivamente.

**Tabla 1.** Características basales de la población

| Variables continuas *                 | Población total (n = 187) |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Edad, años                            | 67,9 (9,3)                |
| Tiempo desde el primer evento, años   | 6 (3-11)                  |
| Presión arterial sistólica, mmHg      | 126,3 (14,1)              |
| Colesterol total, mg/dL               | 151,4 (30,7)              |
| C-LDL, mg/dL                          | 81,4 (23,8)               |
| C-HDL, mg/dL                          | 44,2 (10,4)               |
| Triglicéridos, mg/dL                  | 115 (88-153)              |
| Colesterol no HDL, mg/dL              | 107,2 (29,4)              |
| Creatinina, mg/dL                     | 1,1 (0,4)                 |
| Tasa de filtrado glomerular mL/min    | 75,6 (20,2)               |
| Hemoglobina glicosilada (HbA1c), % ** | 6,8 (1,2)                 |
| Proteína C-reactiva, mg/dL (n=57)     | 1,5 (1,4)                 |
| Lipoproteína(a), mg/dL (n=57)         | 25 (14-63)                |
| Apolipoproteína B, mg/dL (n=51)       | 67,2 (30,4)               |
| Variables categóricas, %              |                           |
| Hombres                               | 72,7                      |
| Diabetes tipo 2                       | 27,3                      |
| Hipertensión arterial                 | 72,2                      |
| Tabaquismo activo                     | 10,7                      |
| Enfermedad coronaria                  | 83,1                      |
| Síndrome coronario agudo              | 55,1                      |
| Infarto agudo de miocardio            | 36,4                      |
| Revascularización coronaria           | 75,4                      |
| Enfermedad vascular periférica        | 13,9                      |
| Enfermedad cerebrovascular            | 15,5                      |
| Insuficiencia cardíaca                | 12,8                      |
| Fibrilación auricular                 | 12,3                      |
| Hipercolesterolemia familiar          | 8,6                       |

\*Las variables continuas se presentan como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) según corresponda.

\*\* Pacientes con diabetes tipo 2

La simulación mostró que solo 5 pacientes (2,7%) no reunían criterios para considerar optimizar el tratamiento. En todos los casos se trataba de pacientes que ya venían recibiendo estatinas de alta intensidad a la máxima dosis posible junto a ezetimibe, y tenían un valor de C-LDL por debajo del umbral para indicar un iPCSK9 (<70 mg/dL). El 97,3% restante de los pacientes reunían criterios para efectuar un primer paso de optimización del tratamiento hipolipemiante. En el 81,9%, el 12,6% y el 5,5% de dichos casos se pudo optimizar el tratamiento con estatinas (cambiar a una estatina de mayor intensidad o aumentar a la máxima dosis), agregar ezetimibe o administrar un iPCSK9, respectivamente. Sin embargo, solo el 37,9% de los pacientes podrían alcanzar la meta de C-LDL. Un segundo paso en la optimización del tratamiento se pudo realizar en 81 pacientes. En esta oportunidad, en el 80,2% y en el 19,8% de los casos se agregó ezetimibe o un iPCSK9, respectivamente. A pesar de ello, el 35,8% de los pacientes no alcanzaría la meta lipídica. Finalmente, un tercer paso en la optimización del tratamiento pudo efectivizarse en 15 pacientes (todos recibieron un iPCSK9). El objetivo de C-LDL se alcanzaría en todos los casos.

Considerando conjuntamente todos los pasos en la optimización del tratamiento, se pudo optimizar la monoterapia farmacológica con estatinas, ezetimibe o iPCSK9 en el 38,5% (n = 70), el 11,5% (n = 21) y el 5,5% (n = 10) de la población, respectivamente. La optimización basada en dos tratamientos se realizó en el 27,5% (estatinas + ezetimibe, 50 pacientes), el 7,7% (estatinas + iPCSK9, 14 pacientes) y el 1,1% (ezetimibe + iPCSK9, 2 pacientes) de los casos. En 15 pacientes (8,2%) se optimizó el tratamiento considerando tres fármacos (estatinas + ezetimibe + iPCSK9).

Asimismo, la simulación mostró que, luego de aplicar todas las estrategias posibles para optimizar el tratamiento, el 72,7% (136 pacientes) lograría alcanzar el objetivo lipídico. El 27,3% restante quedó conformado por los 5 pacientes que no reunían criterios para plantear la optimización del tratamiento y por 46 pacientes que quedaron con un valor de C-LDL entre la meta (<55 mg/dL) y el valor umbral (70 mg/dL) considerado para indicar un iPCSK9. La secuencia de optimización del tratamiento por pasos y la proporción de pacientes que alcanzaron la meta de C-LDL puede observarse en la Figura 1.

Los riesgos residuales a 10 años y a lo largo de la vida disminuyeron en promedio un  $2,8 \pm 1,9\%$  y un  $3,5 \pm 2,9\%$  luego del primer paso en la optimización del tratamiento, respectivamente. El NNT calculado fue de  $50,4 \pm 28,4$  en el primer caso y de  $42,5 \pm 24,1$  en el segundo caso. Cuando se realizó un segundo paso en la optimización del tratamiento, los riesgos residuales a 10 años y a lo largo de la vida disminuyeron en promedio un  $6,1 \pm 3\%$  y un  $7,5 \pm 3,6\%$ , respectivamente. El NNT calculado fue de  $19,7 \pm 8,5$  en el primer caso y de  $16,2 \pm 6,5$  en el segundo caso. Finalmente, en el subgrupo de pacientes en los cuales se pudo realizar un tercer paso en la optimización del tratamiento, los riesgos residuales a 10 años y a lo largo de la vida disminuyeron en promedio un  $12,8 \pm 4,3\%$  y un  $16,6 \pm 2,5\%$ , respectivamente. En este caso, los NNT calculados fueron muy bajos ( $8,2 \pm 2,9$  y  $6,1 \pm 1$  para los riesgos a 10 años y a lo largo de la vida, respectivamente). El impacto de los diferentes pasos en la optimización del tratamiento hipolipemiante sobre los riesgos residuales a 10 años y a lo largo de la vida pueden observarse en la Figura 2. El efecto sobre el riesgo residual según los esquemas terapéuticos empleados se muestra en la Figura 3.

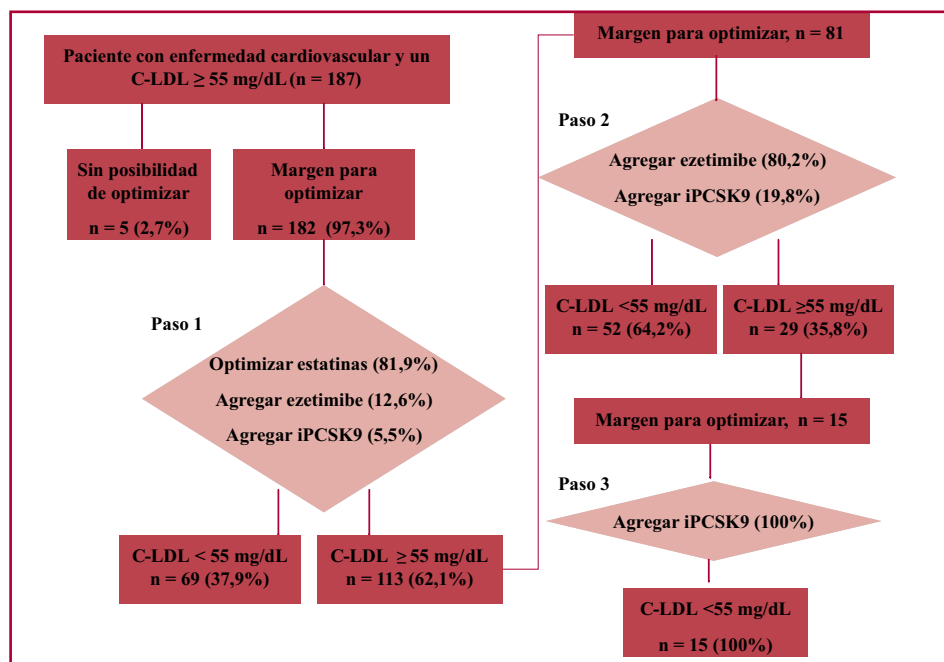
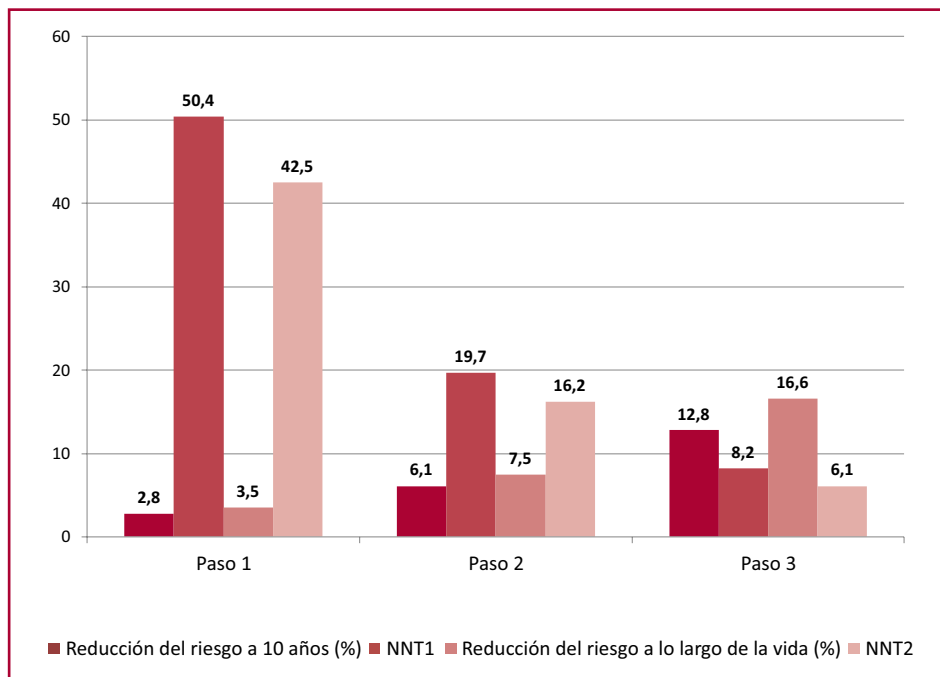
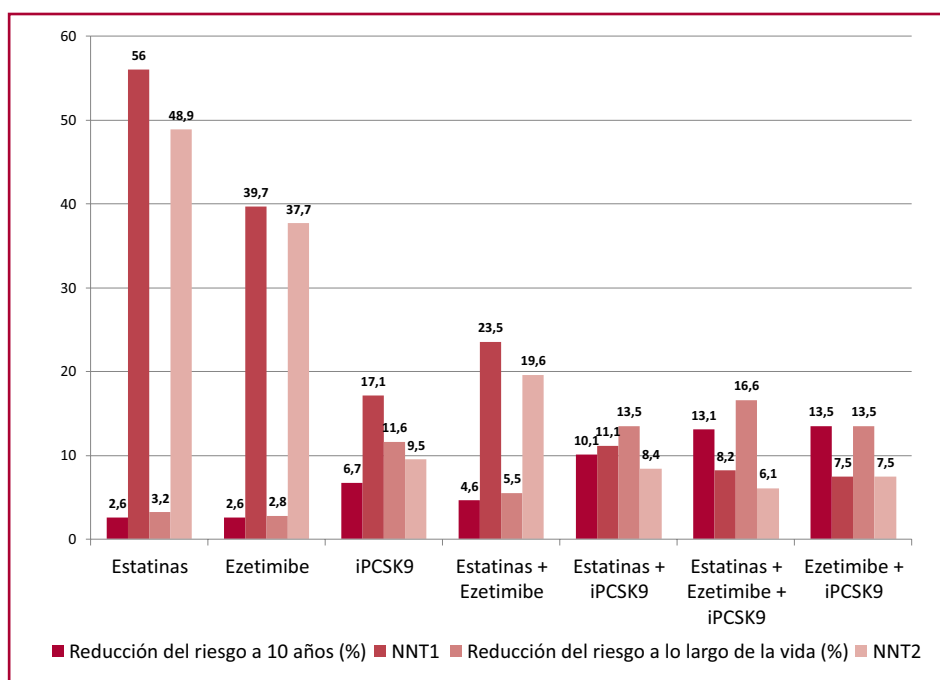


Fig. 1. Secuencia de optimización del tratamiento por pasos y proporción de pacientes que alcanzaron la meta de C-LDL. iPCSK9: inhibidor de la proteína convertasa subtilisina tipo 9.

**Fig. 2.** Impacto de los diferentes pasos en la optimización del tratamiento hipolipemiante sobre los riesgos residuales a 10 años y a lo largo de la vida. NNT1: número necesario a tratar para reducir un evento recurrente a 10 años. NNT2: número necesario a tratar para reducir un evento recurrente a lo largo de la vida.



**Fig. 3.** Impacto de los diferentes esquemas terapéuticos utilizados para optimizar el tratamiento sobre el riesgo residual. NNT1: número necesario a tratar para reducir un evento recurrente a 10 años. NNT2: número necesario a tratar para reducir un evento recurrente a lo largo de la vida. iPCSK9: inhibidora de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9.



Globalmente, el 53,9% y el 62,9% de las acciones para optimizar el tratamiento mostraron un NNT menor que 30 para evitar un evento a 10 años o a lo largo de la vida, respectivamente. Como era de esperar, los valores más bajos de NNT (mayor impacto sobre el riesgo residual) se observaron en los pacientes con un perfil lipídico basal más aterogénico (Tabla 3).

### DISCUSIÓN

En prevención primaria, las guías actuales recomiendan estratificar el riesgo cardiovascular utilizando puntajes de riesgo, ya que aquellos pacientes con mayor riesgo cardiovascular tienen más probabilidades de beneficiarse con ciertos tratamientos farmacológicos-

**Tabla 2.** Tipo y dosis de estatinas recibida por la población.

| Estatina      | N    |      |       |       |       |       | Total, n (%) |
|---------------|------|------|-------|-------|-------|-------|--------------|
|               | 2 mg | 5 mg | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg |              |
| Simvastatina  |      |      | 1     | 4     |       |       | 5 (2,8)      |
| Atorvastatina |      |      | 15    | 26    | 31    | 12    | 84 (47,2)    |
| Rosuvastatina |      | 2    | 19    | 37    | 26    |       | 84 (47,2)    |
| Fluvastatina  |      |      |       |       |       | 3     | 3 (1,7)      |
| Pitavastatina | 2    |      |       |       |       |       | 2 (1,1)      |

**Tabla 3.** Partículas aterogénicas basales y efecto de la optimización del tratamiento sobre el riesgo residual.

| Variable             | NNT                        |                            | p      | NNT                                    |  | p      |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|--------|--|--|--------|
|                      | < 30<br>(riesgo a 10 años) | ≥ 30<br>(riesgo a 10 años) |        | < 30<br>(riesgo a lo largo de la vida) | < 30<br>(riesgo a lo largo de la vida) |        |
| C-LDL, mg/dL         | 94,4 (23,8)                | 66,8 (10,1)                | <0,001 | 91,6 (23,8)                            | 64,2 (7,1)                             | <0,001 |
| C-noHDL, mg/dL       | 122,2 (30,7)               | 91,6 (17,5)                | <0,001 | 119,3 (30)                             | 88,6 (17,2)                            | <0,001 |
| ApoB, mg/dL (n = 51) | 77,1 (31,5)                | 57,7 (28,1)                | 0,027  | 74,2 (31,8)                            | 56,2 (27,2)                            | 0,047  |

Los valores se presentan como media (desviación estándar)

ApoB: apolipoproteína B

NNT: número necesario a tratar

cos. (8,11,18,19) Por otro lado, el enfoque tradicional propone clasificar a todos los pacientes con enfermedad vascular establecida como de “muy alto riesgo”. Sin embargo, este enfoque universal y simplificado ignora el hecho de que el nivel individual de riesgo cardiovascular puede variar en estos pacientes y limita la posibilidad de realizar un manejo más personalizado en prevención secundaria. (20)

En este contexto, han surgido herramientas predictivas para estimar el riesgo cardiovascular residual, como el modelo SMART-REACH utilizado en nuestro estudio. La utilización de estas herramientas podría ser muy útil, ya que la recurrencia de eventos en la población con antecedentes cardiovasculares es elevada. (21,22) Por otro lado, ya se ha evaluado en nuestro país la aplicabilidad clínica de los puntajes de riesgo desarrollados para estimar el riesgo cardiovascular residual. (23) En el presente estudio, se evaluó específicamente una subpoblación en prevención secundaria que no alcanzaba la meta de C-LDL (<55 mg/dL). Como era de esperar en un subgrupo con valores lipídicos más elevados, nuestros hallazgos mostraron que el riesgo residual estimado fue considerable. No solo el riesgo de desarrollar un evento en un horizonte temporal relativamente corto (10 años), sino también el riesgo de recurrencia a lo largo de toda la vida. Esta perspectiva temporal a largo plazo podría ser especialmente útil en los pacientes más jóvenes.

El uso de estatinas de alta intensidad en los pacientes con antecedentes cardiovasculares está explícitamente recomendado por las guías actuales. (8,11,17,18) Sin embargo, las estatinas de alta intensidad están

subutilizadas en la práctica habitual. (24) Estos problemas clínicamente relevantes en el manejo de la medicación hipolipemiente también ya se habían reportado previamente en nuestro país. (25,26) En nuestro estudio, aproximadamente 4 de cada 10 pacientes estaba recibiendo una dosis inadecuada de estatinas. En consecuencia, el margen para mejorar el tratamiento con estatinas fue relevante.

Cuando no se logra alcanzar la meta lipídica, el agregado de otras drogas no estatinas también está fuertemente recomendado. (27) La terapia combinada con estatinas y ezetimibe se asoció con un mayor beneficio cardiovascular en comparación a la monoterapia con estatinas en el estudio IMPROVE-IT. (28) De igual modo, en pacientes con antecedentes cardiovasculares, la terapia combinada con estatinas de intensidad moderada y ezetimibe no fue inferior a la monoterapia con estatinas de alta intensidad en el estudio RACING. (29) Asimismo, el agregado de un iPCSK9 a pacientes en prevención secundaria tratados con estatinas ha demostrado reducir el riesgo cardiovascular residual en los ensayos FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES. (30,31) A pesar de ello, la administración de terapias combinadas es infrecuente en la práctica diaria. (24,32) En esta línea, cerca del 40% de los pacientes de nuestro estudio recibían ezetimibe y solo dos pacientes se aplicaban un iPCSK9. Nuevamente, luego de la simulación, 88 y 41 pacientes optimizaron su tratamiento al recibir, solo o en combinación, ezetimibe o un iPCSK9, respectivamente. El uso de iPCSK9 podría incluso haber sido mayor si no se hubiera considerado un valor umbral de 70 mg/dL para su indicación.

Nuestros hallazgos son similares a los reportados por Cannon y col. en un modelo de simulación realizado con pacientes de Estados Unidos. (13) En este caso, el 20%, el 24% y el 26% de la población evaluada necesitó optimizar el tratamiento solo con estatinas, con la combinación de estatinas y ezetimibe, o con un triple esquema (estatinas, ezetimibe e iPCSK9) para alcanzar la meta de C-LDL <55 mg/dL, respectivamente. (33)

El NNT fue propuesto en el contexto de los ensayos clínicos para evaluar el impacto de un determinado tratamiento. (34) Se define como el número de individuos que hay que tratar con la terapia experimental para producir, o evitar, un evento adicional respecto a los que se producirían con el tratamiento de control. Cuanto más bajo es el valor de NNT, más efectivo será el tratamiento. Si bien no hay un valor de corte, hay cierto consenso entre médicos y pacientes de que un valor menor que 30 es más que aceptable en el contexto de los tratamientos para reducir el colesterol. (35) En nuestro estudio, más de la mitad de las intervenciones individuales para optimizar el tratamiento hipolipemiante mostró un valor de NNT menor que 30. La relevancia de este hallazgo es que la optimización del tratamiento hipolipemiante genera una considerable reducción del riesgo cardiovascular residual en una gran cantidad de pacientes. Nuestros hallazgos se alinean con un estudio de simulación realizado a partir del estudio DA VINCI recientemente publicado. (36) En dicho estudio, la reducción del riesgo absoluto y relativo con la máxima optimización del tratamiento posible en pacientes con antecedentes cardiovasculares fue del 8,1% y el 24%, respectivamente.

Finalmente, es importante remarcar que el mayor impacto en términos de reducción del riesgo residual se observó en los pacientes con un perfil lipídico basal más aterogénico y con las intervenciones más potentes para reducir el C-LDL. Indudablemente, los hallazgos de nuestro estudio exponen una vez más la asociación directa entre la cantidad y la calidad del perfil lipídico y las complicaciones clínicas de la aterosclerosis. (37,38)

Este estudio tiene varias limitaciones. Dado el diseño del estudio, no se puede descartar la posibilidad de sesgos. Por otro lado, el puntaje utilizado en este estudio no se ha validado en Argentina. Sin embargo, se realizó una validación externa del modelo SMART-REACH en América del Norte. (39) Además, no consideramos en la simulación la presencia de intolerancia a las estatinas, situación ampliamente reportada en la literatura. (40) En otras palabras, la simulación evaluó la optimización del tratamiento en un escenario ideal sin efectos adversos a los fármacos que pudieran limitar su uso. Otro punto para destacar es que la incorporación de otras drogas hipolipemiantes, como el ácido bempedoico o el inclisiran, no fueron consideradas por el modelo de simulación ya que no estaban disponibles en nuestro país al momento de realizar el estudio. A su vez, nuestro trabajo se focalizó solo en la optimización del tratamiento hipolipemiante. El modelo permite ajustar otros factores de riesgo e incorporar

otros fármacos como los antiagregantes o la medicación para la diabetes. Finalmente, el presente estudio tuvo como objetivo estimar el riesgo residual mediante el uso de herramientas predictivas. Para determinar si estos puntajes calibran y discriminan correctamente en nuestra población, se deberán desarrollar nuevas investigaciones prospectivas.

## CONCLUSIÓN

Nuestro estudio demostró que los pacientes con antecedentes cardiovasculares que no alcanzan la meta de C-LDL tienen un riesgo cardiovascular residual considerable a 10 años y a lo largo de la vida. Sin embargo, el modelo de simulación mostró un importante margen para optimizar el tratamiento, que además se asoció con una reducción marcada en el riesgo cardiovascular residual.

## REFERENCIAS

- Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7).
- Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, Wong ND. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:88. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00088>.
- Chen D-Y, Li C-Y, Hsieh M-J, Chen C-C, Hsieh I-C, Chen T-H, et al. Predictors of subsequent myocardial infarction, stroke, and death in stable post-myocardial infarction patients: A nationwide cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:634-42. <https://doi.org/10.1177/2048872617730037>.
- Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1989;130:469-80. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115360>.
- D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2000; 139: 272-81. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.96469>.
- Wong ND, Zhao Y, Xiang P, Coll B, López JAG. Five-Year Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Prediction Model for Statin Treated Patients With Known Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2020;137:7-11. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.043>.
- Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. Reach registry. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125:695-703. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.014>.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:5-115. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55:622-27. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.02.337>.
- Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent*

Cardiol 2023;91 (Suplemento 4): 1-190. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s4>.

12. Leitersdorf E. Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management. *Eur Heart J Suppl*. 2001;3(Suppl E):E17-E23. [https://doi.org/10.1016/S1520-765X\(01\)90108-7](https://doi.org/10.1016/S1520-765X(01)90108-7).
13. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Sánchez RJ, Sasiela WJ, Massaro JM, et al. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2019;216:30-41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.005>.
14. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:2009-26. <https://doi.org/10.1185/030079907x210507>.
15. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011748.pub2>.
16. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>.
17. Sadeq A, Elnour AA, Farah FH, Ramadan A, Baraka MA, Don J, et al. A Systematic Review of Randomized Clinical Trials on the Efficacy and Safety of Pitavastatin. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2023;18:120-47. <https://doi.org/10.2174/2772432817666220531115314>.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
20. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. *Circulation* 2016;134:1419-29. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314>.
21. Colantonio LD, Shannon ED, Orroth KK, Zaha R, Jackson EA, Rosenson RS, et al. Ischemic Event Rates in Very-High-Risk Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2496-507. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.025>.
22. Steen DL, Khan I, Andrade K, Koumas A, Giugliano RP. Event Rates and Risk Factors for Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in a Contemporary Post Acute Coronary Syndrome Population Representing 239 234 Patients During 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e022198. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022198>.
23. Siniawski D, Masson G, Masson W, Barbagelata L, Destaville J, Lynch S, et al. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;18:200198. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2023.200198>.
24. Navar AM, Kolkailah AA, Gupta A, Gillard KK, Israel MK, Wang Y, et al. Gaps in Guideline-Based Lipid-Lowering Therapy for Secondary Prevention in the United States: A Retrospective Cohort Study of 322 153 Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2023;16:533-43. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009787>.
25. Rosende A, Caniggia C, Casuscelli J, Miranda M, Comtesse D, Charask A y cols. Conductas frente a la utilización de estatinas en una muestra de médicos de la Argentina. *Estudio COFEMA*. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:558-64.
26. Castillo Costa YB, Mauro V, Charask AA, Fairman E, Buhezo H, Barrero C. Uso de la estrategia de alta intensidad con estatinas ¿Se cumplen las pautas establecidas? *Rev Argent Cardiol* 2018;86:46-8. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i1.11430>.
27. Raschi E, Casula M, Cicero AFG, Corsini A, Borghi C, Catapano A. Beyond statins: New pharmacological targets to decrease LDL-cholesterol and cardiovascular events. *Pharmacol Ther*. 2023;108507. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108507>.
28. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372: 2387-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
29. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400:380-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3).
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
31. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
32. Bradley CK, Kolkailah AA, Shah NP, Page CB, Peterson ED, Navar AM. Uptake of non-statin lipid-lowering therapies for secondary prevention in community practice. *J Clin Lipidol*. 2023;17:412-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.03.006>.
33. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:959-66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2289>.
34. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Number needed to treat (NNT) in clinical literature: an appraisal. *BMC Med*. 2017;15:112. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0875-8>.
35. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJP, Pencina MJ. Determining When to Add Nonstatin Therapy: A Quantitative Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2412-21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.928>.
36. Brandts J, Bray S, Villa G, Catapano AL, Poulter NR, Vallejo-Vaz AJ, et al. Optimal implementation of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines in patients with and without atherosclerotic cardiovascular disease across Europe: a simulation based on the DA VINCI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;31:100665. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100665>.
37. Qiao YN, Zou YL, Guo SD. Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis. *Front Physiol*. 2022;13:931931. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.931931>.
38. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z, et al. The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. *Aging Dis*. 2022;13:491-520. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0929>.
39. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino Sr RB, Massaro JM, et al. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009217. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009217>.
40. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43:3213-23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>.