



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**SÍNDROME CORONARIO AGUDO: PACIENTES QUE LLEGAN AL  
VALOR META DE LDL-C TRAS TRES MESES DE TERAPIA DE  
ESTATINAS A ALTAS DOSIS**

**Acute Coronary Syndrome: Patients achieving LDL-C goal after three  
months of high-intensity statin therapy**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORAS:

SOL JOCELYN ABARCA ACEVEDO

MAYTE BRYCE ALBERTI

ASESOR:

DR. FÉLIX MEDINA PALOMINO

CO-ASESORA:

DRA. ELSA GONZALEZ LAGOS

LIMA - PERÚ

2022



## **JURADO**

Presidente: Sergio Octavio Vasquez Kunze

Vocal: Henry Alexander Anchante Hernandez

Secretario: Hector Jesus Sosa Valle

Fecha de Sustentación: 19 de mayo del 2022

Calificación: Aprobada

**ASESOR**

Dr. Felix Medina Palomino

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0002-5854-1032

**CO-ASESORA**

Dra. Elsa Gonzalez Lagos

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0002-8543-8188

## **DEDICATORIA**

Para Manuel Enrique Bryce Moncloa y Luz María Alberti de la Jara.

Para Darlyn Abarca del Carpio y Pamela Acevedo Cárdenas.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestros asesores, Dr. Félix Medina y Dra. Elsa Gonzales, y a todo el personal de salud que participó del estudio.

También agradecemos al Dr. Juan Carrasco y a Arianna Portmann por su colaboración.

## **FINANCIAMIENTO**

El presente estudio tuvo como fuente de financiamiento 5,000 USD obtenidos mediante la Beca Anual de Medicina Francisco Tejada 2019. De este monto, se utilizaron 80 PEN y el restante permanece bajo custodia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>2</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>4</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>7</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>14</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>15</b>
<b>TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS</b>	<b>21</b>

## RESUMEN

Antecedentes: La reducción de LDL-C es el objetivo primario en la prevención secundaria de los pacientes que cursaron con un síndrome coronario agudo (SCA).

Objetivos: Registrar el LDL-C basal y a los tres meses de terapia con estatinas, el porcentaje de pacientes que logran valores meta, parámetros lipídicos que

contribuyen al riesgo residual, y efectos adversos. Métodos: Se reclutaron pacientes con SCA y se les tomó exámenes de laboratorio basales y después de tres meses de tratamiento regular. El análisis fue descriptivo mediante frecuencias para variables

cualitativas y medias para cuantitativas. Resultados: De los 21 pacientes reclutados en total, 16 (76.19%) completaron el estudio. Las comorbilidades más comunes

fueron obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. El valor promedio inicial de LDL-C fue 106,1mg/dl y disminuyó a 53,1mg/dl. La mediana de HDL-C basal y final fue 38mg/dl y 33mg/dl, respectivamente. La mediana de triglicéridos basal y final fue 179mg/dl y 108 mg/dl, respectivamente. Después de tres meses, 81%

( $p < 0,01$ ) de los pacientes se encontraban en meta de LDL-C y 56% logró una reducción de  $>50\%$ . No fueron reportados efectos adversos. Conclusiones: La mayoría logró la meta de LDL-C.

**Palabras clave:** Síndrome Coronario Agudo; Prevención Secundaria; Colesterol LDL; Inhibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasa

## ABSTRACT

Background: LDL-C reduction is the primary objective in the secondary prevention of patients with acute coronary syndrome (ACS). Objectives: Record baseline LDL-C and after three months of statin therapy, the percentage of patients who meet goal values, lipid parameters that contribute to residual risk, and adverse effects. Methods: Patients with ACS were recruited and laboratory tests were performed at baseline and after three months of r. Laboratory tests were taken at baseline and after three months. The analysis was descriptive using frequencies for qualitative variables and means for quantitative variables. Results: Out of the 21 recruited patients, 16 (76,19%) completed follow-up. The most common comorbidities were obesity, arterial hypertension and diabetes mellitus. The initial LDL-C mean value was 106,1mg/dl, which decreased to 53,1mg/dl. The median baseline and final HDL-C levels were 38mg/dl and 33mg/dl, respectively. The median baseline and final triglyceride levels were 179mg/dl and 108mg/dl ( $p<0,05$ ). After three months, 81% ( $p<0,01$ ) of patients met LDL-C goals and 56% achieved a  $>50\%$  reduction. No adverse effects were reported. Conclusion: The majority achieved the LDL-C goal.

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome; Secondary Prevention; LDL Cholesterol; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la principal causa de morbimortalidad. La alta prevalencia de aterosclerosis en Latinoamérica implica que varios pacientes ya han sufrido su primer evento aterotrombótico. (1) Los sobrevivientes, presentan un riesgo de recurrencia mayor (2) y por lo tanto necesitan de medidas de prevención secundaria.

La lipoproteína de baja densidad (LDL-C) es el factor de riesgo principal para el inicio y progresión de la aterosclerosis. Su reducción es el objetivo primario en la prevención secundaria. El Colegio Americano de Cardiología/ Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) recomienda el tratamiento con estatinas de alta intensidad para reducir valores de LDL-C en  $\geq 50\%$  y la Sociedad Europea de Cardiología/ Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC/ EAS) estableció un valor terapéutico meta de LDL-C  $< 70\text{mg/dL}$  en 2016 y  $< 55\text{mg/dL}$  en 2019.(3) Hasta el momento, no se han validado estas guías en población latinoamericana, la cual suele presentar alteraciones lipídicas adicionales al LDL-C que predispone a eventos vasculares recurrentes, incluso cuando los niveles de LDL-C son  $< 70\text{mg/dL}$ .(4,5)

El presente estudio en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tiene como objetivo general evaluar la disminución de LDL-C en pacientes en terapia con dosis máximas de estatinas y como objetivos específicos 1) registrar el LDL-C basal y a los tres meses de terapia con estatinas; 2) establecer el porcentaje de pacientes que logran las metas de LDL-C; 3) describir parámetro lipídicos que contribuyen al riesgo cardiovascular residual; y 4) reportar posibles alteraciones bioquímicas y clínicas asociadas al consumo de estatinas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio fue tipo serie de casos. Los criterios de inclusión fueron 1) pacientes con diagnóstico SCA (angina inestable e infarto agudo de miocardio), según los criterios de la Cuarta Definición de infarto agudo de miocardio (IMA) e 2) indicación de terapia con Atorvastatina 80mg una vez al día por su médico tratante. Se decidió utilizar únicamente esa terapia farmacológica, ya que es la recomendada actualmente en las guías peruanas de ESSALUD para manejo de SCA(6), además está disponible en el petitorio del MINSA. El enrolamiento se realizó en el Departamento de Emergencia del Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú entre el primero de febrero y 30 de noviembre del 2020, culminando el seguimiento en febrero del 2021. Gestantes y menores de 18 años fueron excluidos.

De forma estandarizada y con previa autorización mediante un consentimiento informado firmado, se recogieron las siguientes variables de la historia clínica de cada paciente: sexo, edad, diagnóstico, evento coronario previo, comorbilidades, medicación habitual y valores de laboratorio: perfil lipídico, enzimas hepáticas, enzimas tiroideas, glucosa y hemoglobina glicosilada (en pacientes diabéticos o con valores anormales de glucosa). En el caso de LDL-C, se estimó su valor utilizando la fórmula de Friedewald si el valor de triglicéridos era menor o igual a 400mg/dl y la ecuación propuesta por *Sampson et al.* si el valor era mayor a 400mg/dl y menor o igual a 800mg/dl.(7)

Un mes después del evento, los pacientes asistieron a una visita de seguimiento por consultorio externo, donde se realizó un examen físico y se evaluó la presencia de efectos secundarios musculares, siguiendo el consenso del “Statin Muscle Safety Task Force: 2014”.(8) A los tres meses del evento coronario, se

realizó la misma evaluación y se les solicitó el mismo panel laboratorial realizado previamente en el servicio de emergencia. Adicionalmente, para mitigar factores confusores, se evaluó la adherencia al tratamiento con atorvastatina 80mg utilizando el cuestionario SMAQ, se consideró no adherente al paciente si su respuesta era positiva a alguna de las preguntas cualitativas o si había perdido más de una dosis en la última semana o más de dos en los últimos tres meses.(9)

Durante el período de seguimiento, los participantes recibieron una llamada telefónica mensual, donde se recordó a los pacientes acudir a sus citas de control. Se utilizaron los datos de todos los pacientes para evaluar características clínicas y demográficas (**Tabla 1**). Para el resto del análisis solo se utilizaron los datos de los 16 pacientes que completaron el seguimiento.

Las variables se incluyeron en una base de datos y se analizaron utilizando el software STATA versión 17. Se realizó el análisis descriptivo mediante el cálculo de frecuencias para las variables cualitativas y mediante medias con desviación estándar para las variables cuantitativas.

## RESULTADOS

Se lograron reclutar 21 pacientes, de los cuales una paciente falleció en el servicio de emergencia sin haber recibido tratamiento con estatinas, cuatro abandonaron el estudio y 16 completaron el seguimiento (76,19 %). El 93% (15/16) de pacientes fue categorizado como adherente al tratamiento.

Las características clínicas y demográficas de los 21 pacientes reclutados se evidencian en la **Tabla 1**. La edad media de los sujetos fue 55,1 años (DE 11), la mayoría fue de sexo masculino (18/21, 85,7%), y el índice de masa corporal (IMC) promedio fue 29,1 (DE 4.5). Las comorbilidades registradas con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial (HTA) y obesidad, ambas en el 38.09% (8/21) de pacientes, y diabetes mellitus (DM), en el 33.33% (7/21).

Se analizó el perfil lipídico de los 16 participantes que completaron el estudio (**Tabla 2**). El valor promedio basal de LDL-C fue 106,1mg/dl (DE 38,3). Tras el seguimiento, este disminuyó a 53,1mg/dl (DE 22,47). Seis pacientes con HTA, cuatro con DM y 7 con obesidad culminaron el estudio. En los pacientes con HTA, el valor de LDL-C promedio fue 109mg/dl (DE 32,97) antes de la terapia con estatinas y 49,5mg/dl (DE 26,6) después de tres meses. En los pacientes con DM, este valor disminuyó de 106mg/dl (DE 35,8) a 47,5mg/dl (DE 20,1). En pacientes con obesidad disminuyó de 105,6mg/dl (DE 37,5) a 51,5mg/dl (DE 18).

Se encontró que en el perfil basal, la mediana de HDL-C fue 38 mg/dl (RIQ 32-41) y después de tres meses con tratamiento, 33mg/dl (RIQ 27,5-36,5). La mediana disminuyó de un basal de 39,5mg/dl (RIQ 32-41) a 30mg/dl (RIQ 25-40) después de tres meses en hipertensos. La media basal de colesterol total y colesterol no HDL-C disminuyó en la población general y en aquellos con las comorbilidades

evaluadas. Inicialmente, los valores de colesterol total de 187,8mg/dl (DE 51,7), para todos los pacientes; 177,8mg/dl (DE 33,9), para hipertensos; 218,5 (DE 67,5), para diabéticos; y 175mg/dl (DE 39,5), para pacientes con obesidad, se redujeron a 115,9mg/dl (DE 30,8), 104,8mg/dl (DE 29,6), 121,8mg/dl (45,7) y 109,3mg/dl (25,4), respectivamente. Los valores de colesterol no HDL-C de 146,19mg/dl (DE 44,87), para todos los pacientes; 136,33mg/dl (DE 25,77), para hipertensos; 163,5mg/dl (DE 55,97), para diabéticos; y 142,71mg/dl (DE 36,1), para pacientes con obesidad, se redujeron a 81,38mg/dl (DE 27.62), 71mg/dl (DE 26,67), 82,25mg/dl (DE 38,83) y 79,71mg/dl (DE 22,52), respectivamente. La mediana de colesterol remanente disminuyó de 36mg/dl (RIQ 30-52) en el perfil basal a 22,7mg/dl (RIQ 17,9-36,1). La mediana basal de triglicéridos fue 179mg/dl (RIQ 148-331). Después del tratamiento esta se redujo a 108mg/dl (RIQ 86,5-180,5). En pacientes con obesidad la mediana basal de 219,5mg/dl (RIQ 151,5-330,5) disminuyó a 100mg/dl (RIQ 62-181).

Finalmente, se encontró que al iniciar el estudio, el 50% (8/16) de los pacientes tenían el binomio triglicéridos-HDL-C alterado (triglicéridos >150mg/dl y HDL-C <50mg/dl para hombres o <40mg/dl para mujeres). El porcentaje de pacientes con la alteración disminuyó 25% (4/16) después del tratamiento. El 33.3% (2/6) de pacientes hipertensos cursó con alteración del binomio, lo cual disminuyó a 16,67% (1/6). Solo un paciente diabético presentó anormalidad del binomio durante todo el periodo de estudio, mientras que el 71,43% (5/7) de pacientes con obesidad inició con esta alteración. Al final del estudio, solo el 42,86% (3/7) de pacientes obesos la presentaron.

La **Tabla 3** y **Figura 1** muestra el porcentaje de pacientes que lograron las metas de LDL-C tras la terapia con estatinas. El 12,5% (2/16) de los 16 pacientes que completaron el seguimiento, se encontraba en meta al iniciar el estudio. Sin considerar a estos pacientes, el 37,5% (6/16) y 68,75% (11/16) lograron valores de LDL-C <55mg/dl y <70mg/dl después de tres meses de tratamiento, respectivamente. Aquellos que ya se encontraban en meta, mantuvieron valores de LDL-C<55mg/dl. Al observar la disminución porcentual de los valores de LDL-C, se encontró que el 56,25% (9/16) de pacientes disminuyó este valor en 50% o más. Esto ocurrió en el 83,33% (5/6) de pacientes hipertensos, 75% (3/4) de diabéticos y 57,14% (4/7) de pacientes con obesidad.

En la **Tabla 4** se registró los valores promedio de glucosa, hemoglobina glicosilada y transaminasas de los pacientes al iniciar y finalizar el estudio. Durante el seguimiento, un paciente reportó mialgia leve en miembros superiores. Cinco pacientes presentaron aumentos leves, no significativos, de transaminasas hepáticas sin manifestaciones clínicas. Ningún paciente presentó aumento de los valores de glucosa basal a lo largo del estudio. Un participante diabético, inicialmente cursó con un valor de glucosa anormal (355 mg/dl), el cual disminuyó a 188 mg/dl al finalizar el estudio.

## DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como población objetivo a pacientes con SCA, uno de los eventos asociados a la enfermedad aterosclerótica. Todos los pacientes (**Tabla 1**) eran latinoamericanos, quienes al compararse a caucásicos, presentan mayor prevalencia de enfermedad aterosclerótica. La edad media de presentación de SCA fue 55 años, en hombres (85,7%). La epidemiología establece que el SCA suele ocurrir en pacientes varones, mayores de 50 años.(10)

A pesar de la alta morbilidad y mortalidad de las ECV, estas pueden ser prevenidas mediante la reducción de factores de riesgo. Aquellos pacientes con HTA, DM, hiperlipidemia o un evento cardiovascular previo requieren una atención especial por presentar un riesgo elevado. Las comorbilidades que se encontraron con más frecuencia en nuestro estudio fueron HTA, obesidad y DM, las cuales también son las más prevalentes en la población peruana.(11)

Desde un enfoque fisiopatológico, los factores de riesgo cardiovasculares impactan a nivel de la formación de la placa ateromatosa, actuando como noxas endoteliales que alteran su permeabilidad. Se produce un aumento del transporte de LDL-C circulante al espacio subendotelial de la capa íntima arterial, donde la composición de la matriz extracelular promueve la coagulación.(12) La acumulación de LDL-C conlleva a la ingesta de LDL-C oxidado por parte de macrófagos que se convierten de manera descontrolada en células espumosas, las cuales generan inflamación, estrés oxidativo y mayor disfunción endotelial.(13) Desde un enfoque clínico, el estudio REVERSAL(12) demostró que la reducción del LDL-C causaba una regresión del ateroma y una disminución significativa de

recurrencias de eventos cardiovasculares. Estos hallazgos posicionaron la reducción de LDL-C como objetivo primario de la terapia hipolipemiente.

En nuestra población (**Tabla 2**) la media basal de LDL-C fue de 106,1mg/dl, la cual se redujo a 53,1mg/dl después de tres meses de tratamiento. El LDL-C promedio basal de los 16 pacientes que completaron el seguimiento, es menor al de la población general en otros estudios latinoamericanos. En población no coronaria, el CRONICAS Cohort Study evidenció que el valor promedio de LDL-C entre 3 037 peruanos, era 127,2mg/dl. Similarmente, un estudio chileno (3 619 sujetos) y otro mexicano (431 sujetos), reportaron un LDL-C promedio de 115mg/dl y 116,4mg/dl, respectivamente. (7,12) En población con aterosclerosis, un estudio colombiano reportó un LDL-C basal promedio de 71.9mg/dl en 746 pacientes.(14). Un estudio con 175 pacientes peruanos con IMA reportó que 56% presentaba LDL-C <100 mg/dl: 49.1% en IMA-STE y 62.3% en IMA-STNE.(15) Se demuestra que el valor basal de LDL-C en el paciente latinoamericano es menor al de población Norteamericana y Europea. (16–18) Además, en América Latina un estudio retrospectivo en Uruguay, reportó que durante la prevención secundaria de pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica que recibieron terapia de estatinas de moderada intensidad (atorvastatina 17,3mg/dL), se alcanzó una media de LDL-C de 89,3mg/dl con un 73,2% de adherencia.(19) En prevención secundaria del SCA, la guía ACC/AHA recomienda el tratamiento con estatinas a altas dosis para reducir valores de LDL-C en  $\geq 50\%$  y la ESC/EAS establece un valor terapéutico meta de LDL-C <70mg/dL en 2016 y <55mg/dL en 2019. La quinta edición de la encuesta EUROASPIRE (20) evidenció que aproximadamente 70% de pacientes europeos con SCA no lograban la reducción de LDL-C a <70mg/dL



tras un año de terapia con estatinas a alta dosis. De manera similar, un estudio en Corea del Sur demostró que solo el 17.6% de pacientes con muy alto riesgo cardiovascular lograban valores de LDL-C <70mg/dl a los tres meses de terapia con estatinas.(21) El presente estudio obtuvo resultados diferentes (**Tabla 3**) (**Figura 1**). Al inicio, dos pacientes ya se encontraban en valores de LDL-C <55 mg/dl y luego de tres meses 13 pacientes (81,25%) presentaban valores de LDL-C <70mg/dl. De estos, 8 pacientes (50%) lograron valores de LDL-C <55 mg/dl. Excluyendo a los pacientes que inicialmente se encontraban en meta, 68,75% y 37,5% de pacientes lograron LDL-C <70mg/dl y <55mg/dl, respectivamente. Asimismo, 9 pacientes (56,25%) presentaron una reducción de LDL-C >50% después de la terapia farmacológica, cumpliendo con el valor recomendado en la guía ACC/AHA. Estos resultados concuerdan con un ensayo clínico realizado en Pakistán en el que se encontró que la terapia de estatinas a altas dosis en 295 pacientes, estaba asociada a reducciones significativas de LDL-C.(22)

Adicionalmente a elevaciones patológicas de LDL-C, se suelen presentar alteraciones en otras fracciones lipídicas.(1) Cuando los otros componentes del perfil lipídico no son considerados en los objetivos terapéuticos, persiste lo que se conoce como el riesgo cardiovascular residual. Este fue ilustrado en el estudio ASTEROID (5), en el que a pesar de conseguir una reducción de LDL-C con estatinas a altas dosis, 22 pacientes presentaron eventos isquémicos cardiovasculares. Por lo tanto, el segundo objetivo de la terapia hipolipemiente es lograr niveles de colesterol no HDL-C óptimos (30mg más que el LDL-C correspondiente). En el presente estudio, la media basal de colesterol no HDL-C disminuyó de 146,19 mg/dl a 81,38 mg/dl.

Otras alteraciones a considerar son el HDL-C disminuido y los triglicéridos elevados. (23) En los latinoamericanos, el HDL-C se suele encontrar disminuido y aunque las estatinas son los medicamentos de elección para el HDL-C bajo, nuestra población no presentó mejoras en este parámetro. (1,24) La mediana de HDL-C de los sujetos fue inicialmente 38mg/dl y se redujo a 33mg/dl. Se considera HDL-C óptimos a valores >60mg/dl y riesgosos a aquellos <40mg/dl en hombres y <50mg/dl en mujeres. (25) Aumentos de HDL-C >40mg/dl están relacionados a una regresión del proceso aterosclerótico, mientras que niveles bajos de HDL-C se asocian a mayor mortalidad y eventos coronarios recurrentes.(4,5)

Se establecen niveles normales de triglicéridos en <150mg/dl. Las estatinas son de elección para la disminución de estos cuando los valores no exceden 500mg/dl. (25) En este estudio, la mediana se redujo de 179mg/dl a 108mg/dl. Inicialmente, el 50% de pacientes presentaban el binomio triglicéridos y HDL-C anormal. Este valor disminuyó de manera no significativa a 25%. Los presentes hallazgos promueven que se amplíe el manejo enfocado en LDL-C al control de otros parámetros del perfil lipídico.(26) Efectuarlo proporciona una caracterización más completa y se define como objetivo secundario. A la fecha, no se ha establecido, en ensayos clínicos, metas específicas para los niveles de estos parámetros, por lo que existen opiniones divergentes sobre la utilidad de los análisis planteados.

Desde un enfoque farmacológico, los beneficios del uso de atorvastatina en prevención secundaria de SCA se han demostrado en múltiples estudios: (i) en los estudios IDEAL y TNT se confirmó su eficacia en pacientes con enfermedad coronaria estable; (ii) los estudios MIRACL, PROVE-IT e IDEAL-ACS resaltaron

su beneficio en pacientes con SCA; y (iii) los estudios AVERT Y ARMYDA documentaron su eficacia en pacientes sometidos a procedimientos de revascularización.(27). El estudio IMPROVE-IT (28) reportó que al emplear ezetimibe con estatinas (simvastatina) se lograba una mayor disminución de LDL-C en comparación con el grupo que solo recibió simvastatina. Esta diferencia resultó en la disminución del 12% en mujeres y 5% en varones del resultado compuesto de muerte cardiovascular, IMA, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria  $\geq 30$  días e infarto cerebral. Asimismo, el estudio PRECISE-IVUS (28), demostró una combinación exitosa de ezetimibe con atorvastatina. En este, se logró obtener menores niveles de LDL-C, mayor reducción en porcentaje del volumen del ateroma, y mayor porcentaje de pacientes con regresión del ateroma en el grupo con terapia combinada en comparación con monoterapia de atorvastatina ( $p < 0,001$ ). A raíz de estos hallazgos, en los últimos años se ha decidido incorporar al ezetimibe como medicamento de primera línea para ser combinado con estatinas en el manejo del colesterol y el riesgo de la enfermedad aterosclerótica.(29)

Adicionalmente, los inhibidores de PCSK9 permiten reducir aún más los niveles de colesterol. El estudio FOURIER (30) con evolocumab mostró reducción de los niveles de LDL-C a una mediana de 30mg/dL y redujo el riesgo de eventos cardiovasculares. Estos hallazgos muestran que los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se benefician de la reducción de los niveles de LDL-C por debajo de los objetivos actuales.(30)

Las estatinas son medicamentos bien tolerados; sin embargo, en algunos casos su uso prolongado se asocia a síntomas musculares y metabólicos. Estos se

conocen como síntomas asociados a estatinas ya que no hay un consenso de que exista una relación de causalidad. Los musculares son los más comunes y son reportados por el 10-25% (31) de usuarios de estatinas. Estos se presentan como mialgias sin elevación de creatina-fosfocinasa (CPK) hasta rabdomiolisis. Además, las personas con masa muscular disminuida y una alta concentración sérica de la droga tienen mayor riesgo de desarrollar síntomas musculares.(32) En el presente estudio, sólo se reportó, en un paciente, mialgia leve en miembros.

Entre los efectos secundarios metabólicos se encuentran el desarrollo de DM y la elevación de enzimas hepáticas. En el estudio SPARCL, donde se evaluó pacientes después de haber sufrido un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, se encontró un incremento relativo de 44% de DM de novo en usuarios de terapia con atorvastatina 80mg/ día comparado con placebo.(33) En nuestro estudio no se encontró una variación en los valores de glucosa al iniciar y terminar el estudio (**Tabla 4**). De igual forma, los beneficios en la reducción del riesgo y la mortalidad cardiovascular son mayores, incluso en pacientes con alto riesgo de desarrollar DM. (34)

Otra alteración asociada es la elevación de enzimas hepáticas. Antiguamente, niveles elevados de aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) eran una razón frecuente para suspender el tratamiento. Sin embargo, hoy en día se han establecido criterios que podrían sugerir la existencia de falla hepática asociada a la droga. Según la Asociación Americana de Lípidos estos criterios son: elevación de ALT o AST  $\geq 3$  veces del límite superior normal, aumento de los niveles de bilirrubina total  $>2$  veces su límite superior normal y que no exista otra posible causa de falla hepática. (35) En nuestro estudio, ningún

paciente cumplió con estos criterios. En 5 participantes se encontró una leve elevación de las enzimas hepáticas (**Tabla 4**).

Nuestro estudio encuentra ciertas limitaciones. Por su naturaleza de serie de casos, el tamaño de muestra reducido limita su poder estadístico. Asimismo, el reclutamiento fue dificultado por el contexto de la pandemia de COVID-19, ya que el acceso al hospital fue restringido y se tuvo que enrolar pacientes de manera indirecta. Algunos datos no fueron encontrados en las historias clínicas y la adherencia se evaluó mediante un cuestionario, no pudo ser verificada directamente.

## CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que tras culminar la terapia de tres meses con atorvastatina de 80mg, la mayoría de los pacientes lograron disminuir su LDL-C a valores óptimos según las guías actuales. De manera atípica se observó una disminución de HDL-C. No se reportaron cambios laboratoriales asociados a efectos adversos de estatinas. Se recomienda más estudios de mayor poder estadístico sobre metas terapéuticas de prevención secundaria en población latinoamericana. Asimismo, se incentiva mayor estudio de cambios en el HDL-C posterior a terapia con estatinas ya que el marcador aparenta ser afectado de manera atípica en población latinoamericana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponte-Negretti CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, Lopez-Jaramillo P, Wyss-Q FS, Pintó X, et al. Atherogenic Dyslipidemia in Latin America: Prevalence, causes and treatment. *Int J Cardiol.* septiembre de 2017;243:516-22.
2. Schiele F, Ecarnot F, Chopard R. Coronary artery disease: Risk stratification and patient selection for more aggressive secondary prevention. *Eur J Prev Cardiol.* junio de 2017;24(3\_suppl):88-100.
3. Gencer B, Giugliano RP. Management of LDL-cholesterol after an acute coronary syndrome: Key comparisons of the American and European clinical guidelines to the attention of the healthcare providers. *Clin Cardiol.* julio de 2020;43(7):684-90.
4. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc.* noviembre de 2017;6(11):e006901.
5. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* octubre de 2017;70(14):1785-822.
6. Álvarez PP. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO - ESSALUD. 2017;107.
7. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New

- Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol.* 1 de mayo de 2020;5(5):540.
8. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* mayo de 2014;8(3):S58-71.
  9. Knobel H, Alonso J, Casado J, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS.* 2002;16(4):605.
  10. Graham G. Racial and Ethnic Differences in Acute Coronary Syndrome and Myocardial Infarction Within the United States: From Demographics to Outcomes: Racial/ethnic differences in ACS and MI. *Clin Cardiol.* mayo de 2016;39(5):299-306.
  11. INEI: Instituto Nacional de Estadística e Informática. PERÚ: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles 2020. Vol. 1. Lima, Perú; 2021. 193 p.
  12. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA.* 5 de abril de 2006;295(13):1556.
  13. Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* abril de 2005;179(2):361-7.
  14. Merchán Villamizar A, García Peña AA, Isaza Restrepo D, Isaza N, Reynales



- H. Logro de las metas de colesterol LDL en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica establecida. *Rev Colomb Cardiol*. noviembre de 2020;27(6):508-13.
15. Rios Navarro P, Pariona M, Urquiaga Calderón JA, Méndez Silva FJ. Características clínicas y epidemiológicas del infarto de miocardio agudo en un hospital peruano de referencia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 24 de marzo de 2020;37(1):74-80.
  16. Lazo-Porras M, Bernabe-Ortiz A, Quispe R, Málaga G, Smeeth L, Gilman RH, et al. Urbanization, mainly rurality, but not altitude is associated with dyslipidemia profiles. *J Clin Lipidol*. septiembre de 2017;11(5):1212-1222.e4.
  17. Briseño-Bass P, Chávez-Pérez R, López-Zendejas M. Prevalencia y relación de esteatosis hepática con perfil lipídico y hepático en pacientes de chequeo médico. *Rev Gastroenterol México*. julio de 2019;84(3):290-5.
  18. Rondanelli I., Rafael LB Luis Alberto. Epidemiología de la Cardiopatía Coronaria en Chile. *Revista Médica Clínica Condes*. 2008;19(1):6-13.
  19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/P CNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 18 de junio de 2019 [citado 24 de marzo de 2022];139(25). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625>
  20. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al.

EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* abril de 2016;23(6):636-48.

21. Kim S, Han S, Rane PP, Qian Y, Zhao Z, Suh HS. Achievement of the low-density lipoprotein cholesterol goal among patients with dyslipidemia in South Korea. Guasti L, editor. *PLOS ONE.* 30 de enero de 2020;15(1):e0228472.
22. Rupasinghe CD, Kantas T, Sani R, Capriles NMA, Dadabhoy R, Gul A, et al. Comparison of High-Statin Therapy vs Moderate-Statin Therapy in Achieving Positive Low-Density Lipoprotein Change in Patients After Acute Coronary Syndrome: A Randomized-Control Trial. *Cureus [Internet].* 26 de diciembre de 2021 [citado 24 de marzo de 2022];13(12). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/80612-comparison-of-high-statin-therapy-vs-moderate-statin-therapy-in-achieving-positive-low-density-lipoprotein-change-in-patients-after-acute-coronary-syndrome-a-randomized-control-trial>
23. Okopień B, Buldak L, Bóldys A. Fibrates in the management of atherogenic dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2 de diciembre de 2017;15(12):913-21.
24. Yamashita, Arai, Yokote, Araki, Matsushita, Nojima, et al. Efficacy and Safety of Pemafibrate, a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$  Modulator (SPPARM $\alpha$ ): Pooled Analysis of Phase 2 and 3 Studies in Dyslipidemic Patients with or without Statin Combination. *Int J Mol Sci.* 6 de noviembre de 2019;20(22):5537.
25. Lee Y, Siddiqui WJ. Cholesterol Levels. En: *StatPearls [Internet]. Treasure*

Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 24 de marzo de 2022].

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542294/>

26. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* diciembre de 2020;19(1):28.
27. Arca M, Gaspardone A. Atorvastatin Efficacy in the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: *Drugs.* 2007;67(Supplement 1):29-42.
28. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* agosto de 2015;66(5):495-507.
29. Davidson M. A Review of the Current Status of the Management of Mixed Dyslipidemia Associated with Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol.* diciembre de 2008;102(12):19L-27L.
30. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* abril de 2017;23:1-87.
31. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* diciembre de 2005;19(6):403-14.
32. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects.

J Am Coll Cardiol. mayo de 2016;67(20):2395-410.

33. Karam JG, Loney-Hutchinson L, McFarlane SI. High-Dose Atorvastatin After Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. J Cardiometab Syndr. diciembre de 2008;3(1):68-9.
34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med. 20 de noviembre de 2008;359(21):2195-207.
35. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. Nat Rev Cardiol. diciembre de 2018;15(12):757-69.

## TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

**Tabla 1:** Características clínicas y demográficas

	Total (N=21)
<b>Pacientes que completaron seguimiento- No. (%)</b>	16 (76,19)
<b>Edad - Media (DE)</b>	55,1 (11)
<b>Sexo Masculino - No. (%)</b>	18 (85,7)
<b>IMC - Media (DE)</b>	29,1 (4,5)
<b>Evento coronario previo - No. (%)</b>	2 (10)
<b>Comorbilidades - No. (%)</b>	
Diabetes mellitus	7 (33.33)
Hipertensión arterial	8 (38.09)
Enfermedad renal crónica	2 (9.52)
Hipotiroidismo	1 (4.76)
Tabaquismo	2 (9.52)
Obesidad (IMC>30)	8 (38.09)
No especificado	1 (4.76)

IMC = Índice de masa corporal; DE = Desviación estándar

**Tabla 2:** Perfil lipídico basal y a los tres meses

	Total (N=16)	
	Basal	Final
<b>LDL-C - Media (DE)</b>	106,1 (38,3)	53,1 (22,47)
Hipertensión arterial*	109 (32,97)	49,5 (26,6)
Diabetes mellitus *	106 (35,8)	47,5 (20,1)
Obesidad*	105,6 (37,5)	51,5 (18)
<b>HDL-C - Mediana (RIQ)</b>	38 (32 - 41)	33 (27,5 - 36,5)
Hipertensión arterial*	39,5 (32 - 56)	30 (25 - 40)
Diabetes mellitus *	40 (38 - 79)	35 (32 - 47)
Obesidad*	31 (28 - 36,5)	28 (24 - 35)
<b>Colesterol total - Media (DE)</b>	187,8 (51,7)	115,9 (30,8)
Hipertensión arterial*	177,8 (33,9)	104,8 (29,6)
Diabetes mellitus *	218,5 (67,5)	121,8 (45,7)
Obesidad*	175 (39,5)	109,3 (25,4)
<b>Colesterol no HDL-C- Media (DE)</b>	146,19 (44,87)	81,38 (27,62)
Hipertensión arterial*	136,33 (25,77)	71 (26,67)
Diabetes mellitus *	163,5 (55,97)	82,25 (38,83)
Obesidad*	142,71 (36,1)	79,71 (22,52)
<b>Colesterol remanente- Mediana (RIQ)</b>	36 (30 - 52)	22,7 (17,9 - 36,1)
Hipertensión arterial*	32,5 (20 - 55,5)	22,7 (13 - 25)
Diabetes mellitus *	65 (25 - 69)	32,9 (17,7 - 51,8)
Obesidad*	42 (30,5 - 51)	20 (13 - 36,2)
<b>Triglicéridos - Mediana (RIQ)</b>	179 (148 - 331)	108 (86,5 - 180,5)
Hipertensión arterial*	161,5 (99,5 - 335,5)	97,5 (62 - 117)
Diabetes mellitus *	331 (124 - 492)	164,5 (88,5 - 259)
Obesidad*	219,5 (151,5 - 330,5)	100 (62 - 181)
<b>Triglicéridos y HDL-C anormal- No. (%)</b>	8 (50)	4 (25)
Hipertensión arterial*	2 (33,3)	1 (16,67)
Diabetes mellitus *	1 (25)	1 (25)
Obesidad*	5 (71,43)	3 (42,86)

LDL-C = LDL colesterol; HDL-C= HDL colesterol; DE= Desviación estándar; RIQ= Rango intercuartílico \*La población de pacientes con hipertensión arterial fue 6, con diabetes mellitus 4 y con obesidad 7

**Tabla 3:** Pacientes que cumplieron metas de LDL-C en tres meses

	Inicio en meta	Reducción a meta	Total (N=16) Final en meta
<b>LDL-C &lt;55 mg/dl - No. (%)</b>	2 (12,5)	6 (37,5)	8 (50)
Hipertensión arterial*	1 (16,67)	4 (66,67)	5 (83,33)
Diabetes mellitus*	0 (0)	2 (50)	2 (50)
Obesidad*	1 (14,29)	3 (42,85)	4 (57,14)
<b>LDL-C &lt;70 mg/dl - No. (%)</b>	2 (12,5)	11 (68,75)	13 (81,25)
Hipertensión arterial*	1 (16,67)	4 (66,67)	5 (83,33)
Diabetes mellitus*	0 (0)	4 (100)	4 (100)
Obesidad*	1 (14,29)	5 (71,42)	6 (85,71)
<b>Reducción de LDL-C &gt;50% - No. (%)</b>		9 (56,25)	9 (56,25)
Hipertensión arterial*		5 (83,33)	5 (83,33)
Diabetes mellitus*		3 (75)	3 (75)
Obesidad*		4 (57,14)	4 (57,14)

LDL-C = LDL colesterol, \*La población de pacientes con hipertensión arterial fue 6, con diabetes mellitus 4 y con obesidad 7

**Tabla 4:** Niveles de glucosa, HbA1C y transaminasas basales y a los tres meses

	Basal	Total (N=16) Final
<b>Todos los pacientes</b>		
Glucosa - Mediana (RIQ)	144 (121-233)	100.5 (94,5-115)
HbA1c - Mediana (RIQ)	6 (5,6-9)	6,65 (6,2-7,1)
TGO - Mediana (RIQ)	43 (30-76)	28 (24,5-38,5)
TGP - Mediana (RIQ)	42 (27-78)	32 (24-60)
<b>Hipertensión arterial *</b>		
Glucosa - Mediana (RIQ)	188,5 (127-236)	105 (98,120)
HbA1c - Mediana (RIQ)	6 (5,6-6,6)	7,4 (-)
TGO - Mediana (RIQ)	39 (24-55)	25(21-30)
TGP - Mediana (RIQ)	30 (24,5-35)	26 (24-32)
<b>Diabetes mellitus*</b>		
Glucosa - Mediana (RIQ)	255 (233-355)	105,5 (88-154)
HbA1c - Mediana (RIQ)	10,9 (9-11,8)	6,8 (6,5-7,4)
TGO - Mediana (RIQ)	30 (20-37)	28 (15,5-35)
TGP - Mediana (RIQ)	34,5 (25-36)	25,5 (21-31,5)
<b>Obesidad*</b>		
Glucosa - Mediana (RIQ)	162 (137-234,5)	107 (94-120)
HbA1c - Mediana (RIQ)	6,1 (5,6-7,8)	7,4 (-)
TGO - Mediana (RIQ)	51 (32-203)	25 (24-39)
TGP - Mediana (RIQ)	48 (31,5-77)	37 (24-64)

HbA1c = Hemoglobina A1c, TGO = transaminasa oxalacética; TGP = transaminasa glutamica oxalacetica; RIQ = Rango intercuartílico; \*La población de pacientes con hipertensión arterial fue 6, con diabetes mellitus 4 y con obesidad 7



**Figura 1:** Pacientes que cumplieron metas de LDL-C en tres meses

