

Frecuencia y distribución geográfica de la prescripción de inhibidores de PCSK9 en Colombia entre el 2019 y 2021

Autor:

Tatiana Ramírez-Peña

Tutor:

Oscar Muñoz-Velandia

Co-tutores:

David Corredor-Orlandelli

Daniel G. Fernández-Ávila

Ángel Alberto García

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para obtener el título de especialista en: Medicina interna

Pontificia Universidad Javeriana

Facultad de Medicina

Diciembre de 2023

**Frecuencia y distribución geográfica de la prescripción de inhibidores de
PCSK9 en Colombia entre el 2019 y 2021**

**Frequency and geographical distribution of the prescription of PCSK9 inhibitors
in Colombia between 2019 and 2021**

Autores

Tatiana Ramirez-Peña¹, David Corredor-Orlandelli¹, Daniel G. Fernández-Ávila^{1,3}, Ángel Alberto García^{1,4}, Oscar Muñoz-Velandia^{1,2}

¹ Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

² Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

³ Unidad de Reumatología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

⁴ Unidad de Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Autor de correspondencia

Tatiana Ramírez-Peña

Dirección: Carrera 7 no 40-62 Bogotá, Colombia

Teléfono: +57 3213481087

E-mail: tramirez@husi.org.co

Fuentes de financiación

Este manuscrito no contó con financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que el presente estudio no tiene conflictos de interés financieros ni personales.

RESUMEN

Introducción:

Los inhibidores de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) reducen eficazmente el colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y han demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo, sin embargo, su costo dificulta su acceso real. Este estudio busca describir las variables relacionadas con la prescripción de iPCSK9 en Colombia.

Métodos:

Análisis poblacional de las prescripciones de iPCSK9 en Colombia durante los años 2019–2021, basado en datos provenientes de la base de datos gubernamental SISPRO (Sistema Integrado de Información de la Protección Social). Se extrajo información sobre el género, grupos de edad, departamento, régimen de salud, código CIE-10 y el perfil profesional del prescriptor.

Resultados:

Se realizaron 7.431 prescripciones, 49,5% de alirocumab y 50,5% de evolocumab. La mayoría de los pacientes fueron hombres >50 años. Fue mayor la formulación del régimen contributivo con una razón de tasa de prescripción de 6,59 (CI 95% 6.147 - 7.073, $p < 0.01$). Las áreas más pobladas tuvieron la mayor formulación, mientras que seis departamentos no registraron prescripciones. Las indicaciones más comunes fueron la dislipidemia y cardiopatía isquémica, siendo los cardiólogos e internistas los principales prescriptores.

Discusión:

La formulación de iPCSK9 fue menor de la esperada. Hubo más formulaciones en hombres y personas >50 años, datos compatibles con la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en este grupo poblacional. Las regiones con mayor densidad poblacional tuvieron más formulaciones y algunas áreas, principalmente rurales, no tienen penetrancia. Las marcadas diferencias de acceso entre regiones y regímenes requieren más análisis para identificar posibles barreras de acceso.

Palabras clave: iPCSK9, alirocumab, evolocumab, dislipidemia, aterosclerosis.

Abreviaturas: iPCSK9: inhibidores de proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, LDL: lipoproteína de baja densidad, SISPRO: Sistema Integrado de Información de Protección Social, AVPP: años de vida potencialmente perdidos, MACE: eventos cardiacos mayores, IAM: infarto agudo al miocardio, ACV: eventos cerebrovasculares, MIPRES: Mi Prescripción, UPC: Unidad de Pago por Capitación, PBS: Plan de Beneficios de Salud, DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística.

ABSTRACT

Introduction:

PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 convertase) inhibitors effectively reduce LDL (low-density lipoprotein) cholesterol and have been shown to decrease cardiovascular morbidity and mortality in high-risk patients, however, their cost hinders their real accessibility. This study seeks to describe variables related to iPCSK9 prescription in Colombia.

Methods:

Population-based analysis of iPCSK9 prescriptions in Colombia during the years 2019-2021, based on data from the government database SISPRO (Sistema Integrado de Información de la Protección Social). Information was extracted on gender, age groups, department, health regime, ICD-10 code and the professional profile of the prescriber.

Results:

There were 7,431 prescriptions, 49.5% for alirocumab and 50.5% for evolocumab. The majority of patients were men >50 years old. The contributory regimen formulation was higher with a prescription rate ratio of 6.59 (95% CI 6.147-7.073, $p < 0.01$). The most populated areas had the highest prescribing, while six departments had no prescriptions. The most common indications were dyslipidaemia and ischaemic heart disease, with cardiologists and internists being the main prescribers.

Discussion:

Formulation of iPCSK9 was lower than expected. There were more formulations in men and people >50 years, data compatible with the higher incidence of cardiovascular disease in this population group. Regions with higher population density had more formulations and some areas, mainly rural, have no penetration. The marked differences in access between regions and regimens require further analysis to identify possible barriers to access.

Keywords: PCSK9 inhibitors, alirocumab, evolocumab, dyslipidemia, atherosclerosis.

Introducción

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de muerte en el mundo, representa casi la mitad de las enfermedades no transmisibles y causa alrededor de 18 millones de muertes anuales.¹ En Colombia, entre 2005 y 2017, fue responsable del 30,5% de las defunciones y del 16,7% de todos los años de vida potencialmente perdidos (AVPP).²

La dislipidemia es un factor de riesgo modificable, con evidencia fuerte que soporta su asociación con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado de manera contundente, que a medida que disminuyen los niveles plasmáticos de colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad (LDL), se reduce la incidencia de eventos cardiovasculares^{3,4}. Por este motivo, su reducción se ha establecido como un objetivo terapéutico esencial. Se han desarrollado múltiples alternativas terapéuticas para tratar a los pacientes que no alcanzan las metas de reducción de LDL a pesar de una terapia médica óptima, o cuando existen reacciones adversas a la terapia farmacológica usual que limiten su uso^{5 - 10}. Los medicamentos inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), tienen beneficio clínico respaldado en estudios de eficacia en prevención secundaria, en los pacientes que no logran las metas de LDL a pesar de un óptimo control de factores de riesgo, cambios en el estilo de vida y el manejo farmacológico convencional con estatinas y ezetimibe. Han demostrado una reducción significativa en el número de eventos cardíacos mayores (MACE), muerte cardiovascular, infarto agudo al miocardio (IAM) y eventos cerebrovasculares (ACV)^{10 - 12}. En Colombia, se establece un protocolo clínico para la administración de iPCSK9, reservado para pacientes con elevado riesgo cardiovascular identificados como riesgo extremo, muy alto o alto, particularmente en los pacientes que a pesar de realizar modificaciones en su estilo de vida y recibir la dosis máxima tolerada de las estatinas de alta intensidad, como atorvastatina o rosuvastatina, en monoterapia o en combinación con ezetimibe, no logran alcanzar los niveles recomendados de LDL.¹³

El principal desafío en la aplicación clínica de los iPCSK9 radica en su elevado costo, que en Estados Unidos alcanza los 14.000 - 14.600 dólares por paciente por año, lo que ha generado una necesidad fundamental de reducir su precio en el mercado. A la fecha los análisis por tasas de costo-efectividad, basadas en estimaciones realizadas por diferentes modelos matemáticos, les otorgan un perfil desfavorable en este aspecto.¹⁴ Este factor además pudiera estar influenciado por diversos aspectos sociales y demográficos, tales como el género del paciente, tipo de cobertura médica a la que se tiene acceso, y aspectos característicos de regiones geográficas que pueden influenciar el nivel de adherencia a las recomendaciones de uso. En el contexto colombiano, aún no se disponen de datos relativos a la frecuencia de utilización de los iPCSK9 ni de factores relacionados a su formulación.

El propósito de este estudio es ofrecer una descripción detallada de las variables asociadas con la prescripción de iPSCK9 en el país. Se analizó la frecuencia de su uso, distribución geográfica de su prescripción, características demográficas de los pacientes que reciben la prescripción y los profesionales de la salud más involucrados en la formulación de estos medicamentos. Para llevar a cabo esta investigación, se emplearon datos provenientes del Sistema Integrado de Información de Protección Social (SISPRO). La información obtenida será de gran relevancia para comprender el estado actual de la utilización de estos medicamentos en el país, y para considerar la toma de decisiones informadas en materia de políticas de salud al identificar eventuales disparidades en el acceso.

Material y métodos

Se llevó a cabo un análisis poblacional referente a las personas a quienes se le prescribió algún iPSCK9 en Colombia. Se analizaron datos provenientes de la fuente gubernamental SISPRO. Se incluyeron las prescripciones correspondientes a los iPCSK9 disponibles entre los años 2019 y 2021, dentro de todos los pacientes a los que se les prescribió algún iPCSK9 a través de esta plataforma. El estudio recibió la aprobación del comité de ética institucional (FM-CIE-0882-21).

SISPRO es una herramienta desarrollada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, utilizada a nivel nacional para el almacenamiento y procesamiento de información básica necesaria para la regulación y control de los procesos del sistema general de seguridad social en salud. Dentro de sus múltiples componentes se encuentra MIPRES (Mi Prescripción), cuya finalidad es dar seguimiento a los servicios de salud recetados por profesionales médicos. Esto asegura la disponibilidad, registro de prescripción, suministro, supervisión, seguimiento, retribución y evaluación de los datos relacionados con tecnologías médicas no cubiertas por los fondos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) y servicios adicionales. Desde marzo de 2018, es obligatorio el uso y registro en MIPRES para los medicamentos que no están contemplados en el Plan de Beneficios de Salud (PBS) ni son financiados a través de recursos de la UPC para los regímenes subsidiado y contributivo en Colombia. Dado que los medicamentos alirocumab y evolocumab no estaban contemplados en el PBS ni la UPC hasta el 1 de enero de 2022, se obtuvo información sobre la población a la que se les prescribió estos medicamentos en el período seleccionado. Esto aseguró la inclusión de la totalidad de personas afiliadas al sistema de salud, que representa aproximadamente el 99,12 % de la población del país, según la última medición oficial del Ministerio de Salud. Se hacen evaluaciones de calidad periódicas para verificar su adecuado funcionamiento. Esta base de datos en línea está públicamente disponible para propósitos de investigación científica.¹⁵

Para el análisis de la base de datos de MIPRES, se utilizaron los nombres de las moléculas "alirocumab" y "evolocumab" como filtro en la sección de principio activo, y

se seleccionaron los datos de los años 2019, 2020 y 2021 utilizando el filtro correspondiente al tiempo. A partir de las prescripciones seleccionadas, se extrajo información sobre su frecuencia según el género (femenino o masculino), grupos de edad por quinquenios desde los 10 años, zona geográfica donde se prescribió (departamento), régimen de salud (contributivo o subsidiado), el código CIE-10 registrado como diagnóstico principal en cada prescripción y el perfil profesional del prescriptor. La extracción y recolección de datos se realizó mediante tablas dinámicas en línea en Microsoft Excel, y la presentación gráfica de la distribución geográfica se realizó en el software Tableau.

El número de prescripciones corresponde al número de pacientes a los que se les formuló el medicamento, no al número de formulaciones. Se estimó el número de prescripciones por cada 100.000 habitantes, considerando grupos de edad, género y la distribución geográfica por cada uno de los 32 departamentos en los que Colombia está dividido administrativamente, utilizando como denominador la población estimada por las proyecciones del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) de Colombia, a partir del último censo nacional en 2018.¹⁵

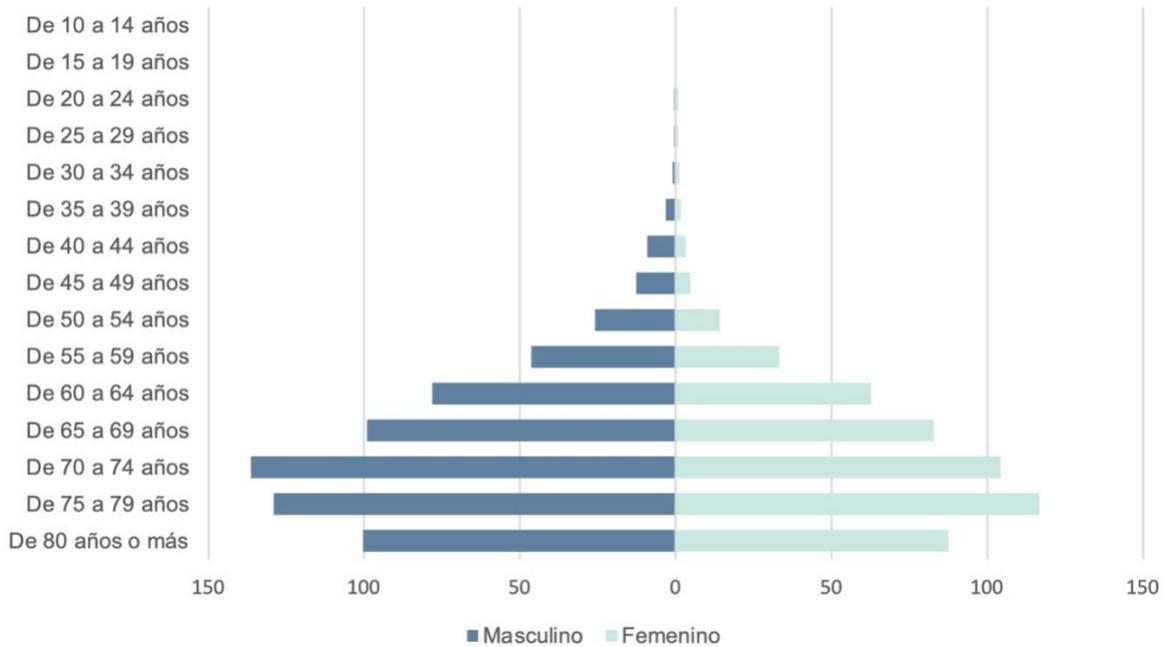
Se usó estadística descriptiva para resumir las características de la población. Para las variables categóricas, se informó la frecuencia como valor absoluto y los porcentajes. Se utilizó la razón de tasa de incidencia (IRR, por sus siglas en inglés, incidence rate ratio) para comparar la incidencia entre géneros y regímenes de atención (subsidiado vs contributivo), estableciendo un límite de significancia estadística de $p < 0,05$.

Resultados

Entre los años 2019 y 2021 se realizaron un total de 7.431 prescripciones de iPCK9, distribuidas en 3.680 (49,5 %) para alirocumab y 3.751 (50,5 %) para evolocumab.

El 52,2 % de estas prescripciones se realizaron a pacientes hombres, con una razón de tasa de prescripción hombre/mujer de 1.14 (IC 95% 1.093 - 1.197, $p < 0.01$). En cuanto a la distribución por edades, se destacan los grupos de 60 - 64 años (1.233 pacientes) y 65 - 69 años (1.196 pacientes) con el mayor número de prescripciones absolutas. El número de pacientes prescritos por 100.000 habitantes por sexo y grupos quinquenales se presenta en la figura 1. La tasa más alta de prescripción por 100.000 habitantes fue observada entre hombres de 70 - 74 años y entre mujeres de 75 - 79 años, alcanzando tasas de 136,1 y 116,7 respectivamente. Es relevante señalar que el 88 % de los pacientes tenían más de 50 años.

Distribución por quinquenio de edad y sexo en 100.000 habitantes



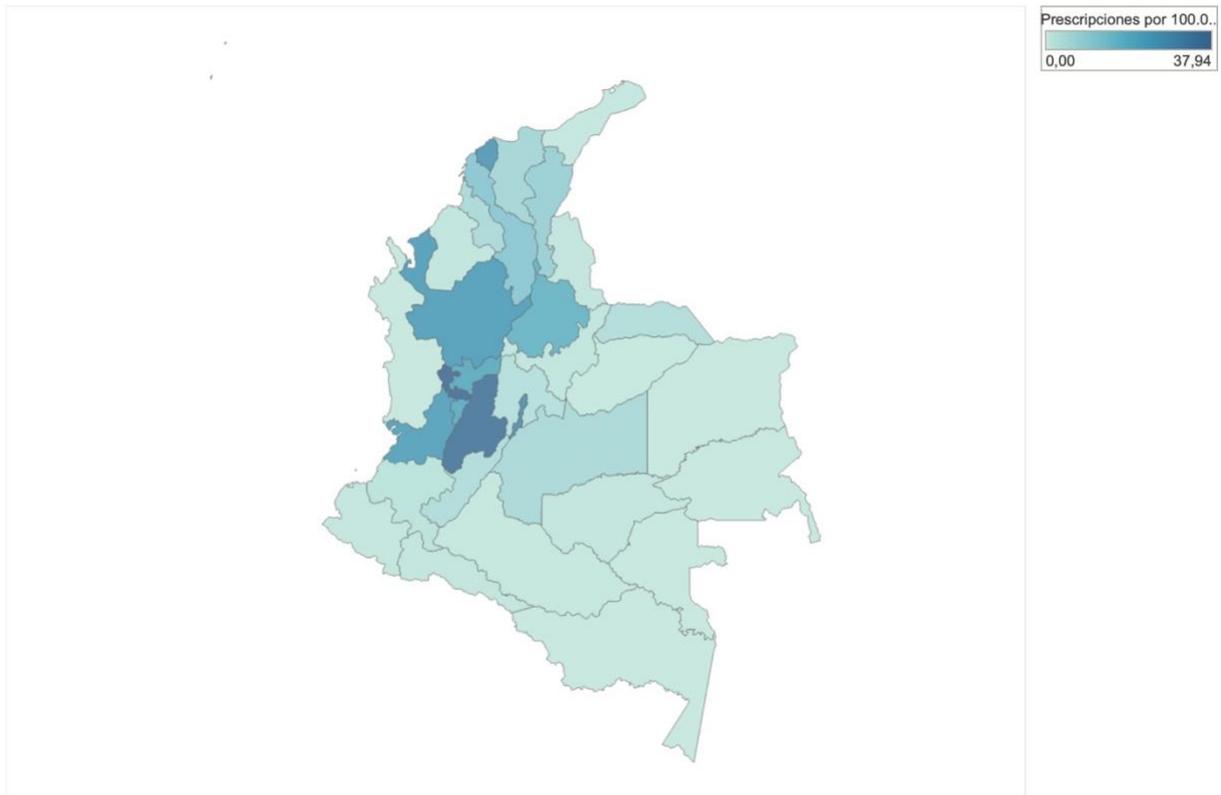
***Figura 1.** Distribución por quinquenio de edad y género de la formulación de iPCSK9 en Colombia entre 2019 y 2021.

** Datos presentados como número de prescripciones por 100.000 habitantes*

En relación con la distribución geográfica, se evidenció que los departamentos con el mayor número absoluto de prescripciones fueron: Bogotá con 2.097 (28,2 %), Antioquia con 1.554 (20,9 %) y Valle del Cauca con 1.034 (13,9 %). No obstante, los departamentos con las tasas de prescripción más elevadas por 100.000 habitantes fueron Risaralda (37,9), Tolima (35,7) y Bogotá D.C. (28,3) (Figura 2). En contraste, seis departamentos (Amazonas, Chocó, Guainía, San Andrés y Providencia, Vaupés y Vichada) no registraron prescripciones de iPCSK9 durante el periodo analizado. (Tabla 1)

Se observó una significativa disparidad en la tasa de prescripción entre el régimen contributivo y subsidiado, siendo de 28,3 por 100.000 habitantes y 4,3 por 100.000 habitantes respectivamente, con una razón de tasa de prescripción de 6,59 (CI 95% 6.147 - 7.073, $p < 0.01$).

Distribution of PCSK9 inhibitors in Colombia



Mapa basado en Longitud (generado) y Latitud (generado). El color muestra suma de Tasa Pres. Se muestran detalles para Region1 y Country.

***Figura 2.** Distribución geográfica de la prescripción de iPCSK9 por departamentos en Colombia entre 2019 y 2021.

** Datos presentados según tasa de prescripción por 100.000 habitantes*

Las indicaciones más frecuentes para la formulación de iPCSK9, en términos de prescripciones absolutas, fueron: hiperlipidemia mixta (2.606), hipercolesterolemia pura (2.515), hiperlipidemia no especificada (1.937), cardiomiopatía isquémica (1.334), y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (1.128) así descrita según CIE10. La mayoría de las prescripciones según el número total absoluto fueron emitidas por cardiólogos (3.007), seguidos por médicos generales (2.580) y en tercer lugar por internistas (2.447).

Discusión:

El presente estudio describe la frecuencia de uso de los iPCSK9 en Colombia entre los años 2019 y 2021. Encontramos una frecuencia mucho más baja de lo esperado para la población, con diferencias significativas entre los regímenes contributivo y subsidiado, y disparidades entre distintas regiones geográficas.

Nuestros datos revelan solo 7.431 prescripciones en un lapso de 3 años para una población cercana a los 50 millones de habitantes, una cifra notablemente inferior al potencial blanco basado en las indicaciones aprobadas, como está descrito en otras

poblaciones, que puede llegar a ser hasta del 18% del total de la población adulta.¹⁶ Esta discrepancia podría atribuirse a una subestimación de casos potenciales para su uso y una falta de intensificación en la terapia hipolipemiante como indicación médica. En un registro de 18 sistemas de salud incluidos en la Red Nacional de Investigación Clínica Centrada en el Paciente (PCORnet), de más de 3.6 millones de pacientes con indicación de terapia para reducir el LDL, solo la mitad había recibido algún tratamiento, de los cuales menos del 1 % correspondían a iPCSK9¹⁶. Esta proporción resulta notablemente baja, considerando que entre el 40 % y el 70 % de los pacientes no logran alcanzar los niveles deseados de colesterol LDL solo con estatinas. En un estudio conducido por V. Barrios, et al., en 88 hospitales con un promedio de 18 ± 10 cardiólogos, se identificó una prescripción real de 30 tratamientos por año, contrastada con una prescripción potencial estimada en 80 tratamientos por año, por lo que su indicación se encuentra incluso limitada en centros especialistas.¹⁷

La prescripción de iPCSK9 en nuestro estudio, fue más frecuente en pacientes de edades avanzadas y discretamente mayor en hombres. Estos grupos demográficos tienden a presentar una incidencia más alta de enfermedades cardiovasculares, lo que respaldaría su uso y es consistente con los patrones epidemiológicos globales.¹⁸ Ambas moléculas, alirocumab y evolocumab, fueron formuladas en cantidades similares lo cual evidencia una accesibilidad similar a ambas opciones terapéuticas en el mercado. Las prescripciones más altas se observaron en las zonas más pobladas, como Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca, lo cual concuerda con la concentración urbana que alberga aproximadamente al 77 % de la población colombiana, según el censo de 2018 del DANE. Datos del Banco Mundial indican que cerca del 27 % de la población vive en la capital y hasta el 44 % reside en conglomerados urbanos de más de un millón de personas.¹⁹ Estos resultados son coherentes con investigaciones similares y sugieren que en áreas con más infraestructura médica y mayor acceso a especialistas, como hospitales de alta complejidad, puede tener mayor acceso a estos medicamentos.²⁰ Se han realizado estudios en otros países como España, que soportan y reproducen estas razones como factores diferenciales en la distribución geográfica.²¹ Por otro lado, al analizar la tasa de prescripción por cada 100.000 habitantes, se encontró que Risaralda, Tolima y Bogotá fueron las regiones con mayor prescripción. Estos hallazgos son relevantes dado que estas áreas tienen una alta densidad poblacional, respaldando las conclusiones previas. En contraste, en regiones predominantemente rurales con baja densidad poblacional, menor desarrollo económico y menos infraestructura médica, se registraron tasas de prescripción más bajas o nulas.

La notable discrepancia en la prescripción de iPCSK9 entre el régimen contributivo y subsidiado enfatiza la desigualdad en el acceso a estos tratamientos según el tipo de cobertura médica, a pesar de que estos medicamentos están accesibles para toda la población por el sistema de salud colombiano independiente del tipo de aseguramiento. Esta disparidad podría atribuirse a las restricciones administrativas para el régimen subsidiado, como se ha planteado previamente en otros estudios²². La simplificación de los formularios de solicitud, el mejoramiento de procesos de aprobación, el

incremento del personal médico asistencial, y la reducción de obstáculos económicos podrían reducir las barreras de acceso, especialmente en regiones apartadas que implican un mayor desplazamiento de los pacientes hacia los sitios donde se brindan los servicios²³. Sin embargo, estas son solo hipótesis y se destaca la necesidad de identificar con precisión las posibles problemáticas causantes. A pesar de que este es el primer estudio evaluando el uso de los iPCSK9 en Colombia, se han visto patrones similares en la formulación de otros medicamentos de alto costo dentro del sistema colombiano. Por ejemplo, se encontró que sólo el 10% de los biológicos formulados para enfermedad inflamatoria intestinal y artropatía asociada correspondían al régimen subsidiado en el estudio de D.G. Fernández-Ávila, et al.²⁴

El papel predominante de cardiólogos e internistas en la prescripción de iPCSK9 sugiere una distribución centralizada en especialistas médicos clave, posiblemente porque estas abarcan preferencialmente las dos dianas de población para las que la indicación de iPCSK9 está aprobada: la de prevención secundaria en enfermedad aterosclerótica, principalmente cardiopatía isquémica, y la de dislipidemias genéticas. No obstante, resulta llamativo el bajo uso de estas terapias por especialidades como medicina familiar (4 % de todas las prescripciones), neurología (0,3 %) y cirugía vascular (0,04 %). Esta distribución probablemente está influenciada por la familiaridad con el uso adecuado de los iPCSK9 en el escalonamiento terapéutico en múltiples escenarios clínicos. Ampliar la difusión de guías de práctica clínica en relación al control del LDL y la sensibilización sobre la relevancia de la dislipidemia en el manejo de condiciones cardiovasculares de alto riesgo, podría contribuir a mejorar el uso adecuado de los iPCSK9 por varias especialidades de forma integral. Es relevante mencionar el papel de los médicos generales como prescriptores, pues se ha informado globalmente una alta carga burocrática y restricciones estrictas en la formulación de estos medicamentos.²⁵ Sin embargo, se desconoce si estas prescripciones corresponden originalmente a recomendaciones de especialistas.

La principal limitación de nuestro estudio radica en que, aunque permite identificar los patrones de uso de los iPCSK9, no aborda las causas subyacentes relacionadas con factores socioeconómicos, educativos y culturales que pudieran ofrecer una comprensión completa de las disparidades en el acceso a la atención médica. Otra limitación es la exclusión de las adquisiciones individuales o compras externas al sistema de salud evaluado. No obstante, se estima que estas adquisiciones son mínimas debido al elevado costo de los medicamentos, que oscila entre 4.128 y 4.589 dólares (14'772.936 y 16'421.280 pesos colombianos) al año por paciente para el alirocumab y entre 4.231 y 4.301 dólares (15'141.888 y 16'281.600 pesos colombianos) para el evolocumab (según los precios reportados por SISPRO para el año 2021). Además, la baja proporción de gastos directos en salud declarados por los hogares colombianos, en comparación con otros países de la región, sugiere que estas adquisiciones externas son limitadas.²⁶

Nuestro estudio presenta varias fortalezas significativas. En primer lugar, la utilización de datos provenientes del SISPRO asegura una muestra representativa y amplia para examinar las prescripciones de iPCSK9 a nivel nacional. Esta fuente gubernamental abarca casi la totalidad de la población colombiana, otorgando credibilidad y fiabilidad a los resultados obtenidos. Además, el análisis se extendió a lo largo de tres años, lo que permitió capturar y analizar las tendencias en la prescripción de estos medicamentos a lo largo del tiempo ofreciendo una visión más completa y contextualizada en un marco temporal relevante. Otra fortaleza radica en la amplitud del enfoque del estudio, al incluir el análisis de todas las variables descritas.

En conclusión, este estudio proporciona una descripción sobre la prescripción de iPCSK9 en Colombia, resaltando aspectos demográficos y geográficos en donde se encontró disparidad. Se requieren investigaciones adicionales para analizar qué factores influyen en los patrones de prescripción y en la equidad en la salud cardiovascular. Es crucial realizar este análisis para el eventual desarrollo de políticas de salud y estrategias que promuevan un uso equitativo y eficiente de estos fármacos para mejorar la atención cardiovascular en la población colombiana.

Agradecimientos

N/A

Financiación

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

Tabla 1. Número de prescripciones de iPCSK9 en Colombia por departamento entre los años 2019 y 2021

Departamento	Alirocumab n(%)	Evolocumab n(%)	Total n(%)	Prescripciones por 100.000 habitantes
Amazonas	0	0	0	0
Antioquia	948	606	1554	24,25
Arauca	1	9	10	3,81
Atlántico	232	425	657	25,91
Bogotá	1077	1020	2097	28,28

Bolívar	71	165	236	11,40
Boyacá	8	7	15	1,23
Caldas	95	107	202	20,23
Caquetá	0	3	3	0,74
Casanare	0	1	1	0,23
Cauca	14	18	32	2,18
Cesar	8	94	102	8,49
Chocó	0	0	0	0
Córdoba	6	18	24	1,34
Cundinamarca	60	36	96	3,28
Guanía	0	0	0	0
Guaviare	0	1	1	1,20
Huila	2	44	46	4,18
La Guajira	2	1	3	0,34
Magdalena	34	51	85	6,33
Meta	15	41	56	5,38
Nariño	4	11	14	0,85
Norte de Santander	7	11	18	1,20
Putumayo	3	1	4	1,14
Quindío	39	70	109	20,18
Risaralda	153	205	358	37,94
San Andrés y Providencia	0	0	0	0
Santander	122	264	386	17,66
Sucre	2	45	47	5,19
Tolima	323	152	475	35,70
Valle del Cauca	584	450	1034	23,10

Vaupés	0	0	0	0
Vichada	0	0	0	0
NO DEFINIDO	0	0	0	0
Total	3680	3751	7431	15,39

Referencias

1. World Health Organization (WHO). (2017). Cardiovascular diseases. Recuperado de [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Ministerio de Salud y Protección Social. (2018). Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia. Dirección de epidemiología y demografía.
3. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhalra, N., Peto, R., Barnes, E. H., Keech, A., Simes, J., Collins, R. (2016). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials
4. Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Grundy, S. M., Braunwald, E., Sabatine, M. S. (2016). Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 316(12), 1289-1297.
5. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). (2019). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.
6. Brugts, J. J., Yetgin, T., Hoeks, S. E., Gotto, A. M., Shepherd, J., Westendorp, R. G., de Craen, A. J., Knopp, R. H., Nakamura, H., Ridker, P., van Domburg, R., Deckers, J. W. (2009). The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 338, b2376.
7. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhalra, N., Peto, R., Barnes, E. H., Keech, A., Simes, J., Collins, R. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376(9753), 1670-1681.
8. Mills, E. J., Rachlis, B., Wu, P., Devereaux, P. J., Arora, P., Perri, D. (2008). Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*, 52(22), 1769-1781.
9. Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Califf, R. M.; IMPROVE-IT Investigators. (2015). Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 372(25), 2387-2397.
10. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., et al. (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Eng J Med*, 376(18), 1713-1722.

11. Schwartz, G. G., Szarek, S. M., Bhatt, D., Bittner, V. A., Diaz, R., Edelberg., et al. (2019). Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Eng J Med*, 379(22), 2097-2107.
12. Sociedad Colombiana de Cardiología. (2017). Vía clínica para el uso de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (IPCSK9) en pacientes mayores de 13 años de edad. Bogotá, D.C: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
13. Ministerio de Protección Social. (2019, 12 de octubre). SISPRO - Sistema Integrado de Información de la Protección Social. Recuperado de <https://www.sispro.gov.co/Pages/Home.aspx>
14. Hlatky, M. A., & Kazi, D. S. (2017). PCSK9 Inhibitors: Economics and Policy. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(21), 2677-2687.
15. Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE. 2018. Proyecciones de población. 2018. [consultado 1 Nov 2022]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadísticas-por-tema/demografía-y-población/proyecciones-de-población>
16. Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2023). Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, 147(8), e93-e621.
17. Altschmiedová, T., Todorovová, V., Šnejdrlová, M., Šatný, M., & Češka, R. (2022). PCSK9 Inhibitors in Real-world Practice: Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(5), 357-363.
18. Barrios, V., Escobar, C., Arrarte, V., Bravo, M., del Campo, A., Hidalgo, R., et al (2021). Análisis del proceso de prescripción de inhibidores PCSK9 en los servicios de cardiología de los hospitales españoles y propuesta de optimización. *Estudio IKIGAI. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 33(6), 296-305.
19. <https://datos.bancomundial.org/indicador/EN.URB.LCTY.UR.ZS?locations=CO>
20. Ruiz F. Los recursos humanos de la salud en Colombia. Balance, Competencias y Prospectiva. Disponible en: https://minsalud.gov.co/salud/Documents/LOS_RECURSOS_HUMANOS_DE_LA_SALUD_EN_COLOMBIA.pdf
21. Guijarro, C., Civeira, F., López-Miranda, J., Masana, L., Pedro-Botet, J., Pintó, X., Valdivielso, P., & Mostaza, J. M. (2022). Situación en 2020 de los requerimientos para la utilización de inhibidores de PCSK9 en España: resultados de una encuesta nacional. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 34(1), 10-18.
22. Rodríguez - Buendía JA, López - Gutiérrez JJ, García-Vega OA, et al. Prescripción de medicamentos en pacientes atendidos en instituciones de mediano y alto nivel de complejidad. *Rev Salud Pública*. 2008;10:605-14.
23. Mejía-Mejía, Aurelio, Sánchez-Gandur, Andrés F, Tamayo-Ramírez JC. Equidad en el Acceso a Servicios de Salud en Antioquia, Colombia. *Rev. salud pública (Bogotá)* 2007; 9 (1): 26-38.
24. D.G. Fernández-Ávila and V. Dávila-Ruales, Frecuencia de uso y costo del tratamiento biológico para enfermedad inflamatoria intestinal y artropatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia durante el año 2019, *Revista de Gastroenterología de México*, <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2023.03.007>

25. Campaz Payan N. Barreras de acceso al servicio de salud en el contexto colombiano a partir de la promulgación del derecho a la salud en la legislación colombiana. 2019. Disponible en:
[https://repository.usc.edu.co/bitstream/handle/20.500.12421/388/BARRERAS DE ACCESO.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repository.usc.edu.co/bitstream/handle/20.500.12421/388/BARRERAS_DE_ACCESO.pdf?sequence=1&isAllowed=y)).
26. Delegatura para la Protección de la Competencia. Estudio del sector farmacéutico en Colombia. Estudios de mercado. 2020. Disponible en:
<https://www.sic.gov.co/sites/default/files/documentos/032021/ES-Sector-Farmaceutico-en-Colombia.pdf>