



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



EDITORIAL

El largo trecho para llegar a los objetivos en el tratamiento de las dislipemias

The long haul to achieve the objectives in the treatment of dyslipidaemias

Pérez de Isla et al.¹ han estudiado el grado de control de la hipercolesterolemia en pacientes con riesgo cardiovascular muy elevado, por haber padecido una enfermedad coronaria o por presentar una diabetes mellitus tipo 2. La población del estudio, formada por 7.737 pacientes, con una edad media de 64 años, fue seleccionada en 17 comunidades autónomas españolas, a partir de las consultas de un amplio colectivo de médicos especialistas en cardiología, endocrinología, medicina interna y una pequeña proporción de médicos de familia. Los datos de laboratorio se obtuvieron a partir del último análisis lipídico realizado en los 3 meses previos a la inclusión de cada paciente en el estudio y en condiciones de práctica clínica habitual. Los resultados de este estudio demuestran que en un porcentaje muy elevado de pacientes con riesgo vascular alto el exceso de colesterol no se controla adecuadamente. Así, el objetivo de c-LDL inferior a 100 mg/dl (2,6 mmol/l) se logró en algo menos del 50% de los pacientes y el objetivo inferior a 70 mg/dl en el 14%. Esta situación de déficit terapéutico tiene una gran relevancia clínica por tratarse de pacientes isquémicos o diabéticos que además presentaban en su mayoría otros factores aterogénicos, entre ellos la obesidad, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico y, por ello, podían considerarse de muy alto riesgo cardiovascular^{2,3}. En estos pacientes la falta de consecución de los objetivos de c-LDL se asocia a una elevada morbilidad cardiovascular, la cual se reduce tanto más cuanto menor es el valor de c-LDL alcanzado⁴. Por ello, cabe preguntarse ¿cuáles son las causas de dicha precariedad terapéutica? En primer lugar, este estudio se realizó hace unos pocos años, cuando la intensidad de los tratamientos hipocolesteremiantes que se prescribían era inferior a la actual, ya que la base de evidencias sobre el beneficio y la seguridad de disminuir el c-LDL a valores inferiores a 100 mg/dl o incluso a 70 mg/dl ha aumentado de forma muy rápida en los últimos años⁵. De acuerdo con ello, las guías de prevención cardiovascular y de tratamiento de las dislipemias han fijado objetivos de c-LDL cada vez más bajos^{2,6}, y el porcentaje de pacientes bien

controlados en cuanto a sus concentraciones de c-LDL se ha incrementado año tras año hasta acercarse al 80%⁷⁻¹². Otro factor que puede explicar dicha situación de vacío terapéutico es la falta de adecuación de la potencia y dosis de las estatinas utilizadas, lo cual puede a su vez estar condicionado por el factor temporal comentado, por el coste y por la menor evidencia de la eficacia preventiva de las estatinas más recientes y, también por una situación de inercia terapéutica que se opone al cambio de dosis o de fármaco, aún cuando este sea necesario¹³. Los mencionados factores son también un obstáculo para la asociación de fármacos hipolipemiantes. Así, en este estudio solo uno de cada 5 pacientes se trataron con estatinas asociadas a ezetimiba, un potenciador del efecto de las estatinas que aumenta más de 2 veces la probabilidad de alcanzar los objetivos terapéuticos de c-LDL con respecto a la monoterapia con estatinas¹⁴. No se menciona el uso de otros potenciadores de las estatinas, entre ellos la resinoolestiramina o el colestipol, que si bien tienen una posología más compleja y una mayor incidencia de efectos secundarios digestivos, son eficaces para disminuir el c-LDL¹⁵. El uso de ezetimiba también ha sido escaso en los primeros años de su comercialización por la menor base de evidencias sobre su seguridad y su eficacia preventiva, aspectos que han quedado diluidos con los metaanálisis de los principales ensayos clínicos realizados con este fármaco¹⁶, y con los resultados del estudio Sharp en pacientes con insuficiencia renal¹⁷ en el que la combinación de ezetimiba con simvastatina redujo un 17% la incidencia de los principales episodios de enfermedad cardiovascular, sin que ocurriera un incremento significativo de efectos secundarios. Por otra parte, en el estudio de Pérez de Isla et al.¹ no se menciona el grado de cumplimiento del tratamiento, el cual también está estrechamente relacionado con la eficacia terapéutica y es con frecuencia deficiente. Así, se ha descrito que un 50% de los pacientes isquémicos a los que se les han prescrito estatinas han abandonado el tratamiento a los 2 años del seguimiento¹⁸.

Otro aspecto destacable del estudio es que la mayoría de los pacientes presentaban además un exceso de triglicéridos, un déficit de c-HDL o cumplían criterios de síndrome metabólico, trastornos todos ellos muy dependientes del estilo de vida. Sin embargo, un 42% de los pacientes referían no haber incrementado su actividad física y el 50% se definían como sedentarios. La dificultad para modificar los hábitos de vida se ha puesto de manifiesto en distintos estudios, incluyendo los programas especializados de prevención secundaria¹⁹. El exceso de triglicéridos y el déficit de c-HDL son alteraciones que habitualmente se asocian a un predominio de partículas LDL pequeñas y densas en el plasma, y que en conjunto constituyen la llamada «dislipemia aterogénica», una situación que como su nombre indica se asocia a un alto riesgo cardiovascular²⁰ y que según las recientes recomendaciones de las Sociedades Europeas²¹ merece ser tratada, bien disminuyendo el c-LDL a valores más bajos de los que nos plantearíamos si no existiera dicha dislipemia, o bien con fármacos dirigidos a disminuir los triglicéridos o aumentar el c-HDL. Los fibratos, el ácido nicotínico o los ácidos grasos omega-3 son eficaces para disminuir los triglicéridos y los 2 primeros lo son para aumentar el c-HDL. Pese a ello, el uso de fármacos para tratar estos trastornos en los pacientes de alto riesgo con dislipemia aterogénica es aún escaso. En un estudio de pacientes que habían ingresado por síndromes coronarios agudos en los hospitales españoles se constató un notable incremento en la prescripción de estatinas antes del alta hospitalaria, mientras que el porcentaje de pacientes en los que se indicó un derivado del ácido fibrótico fue muy escaso²², a pesar de que la mayoría presentaban alteraciones del c-HDL o de los triglicéridos. Esta situación puede deberse a la menor base de evidencias sobre el beneficio de disminuir los triglicéridos o aumentar el c-HDL con fármacos para prevenir las enfermedades cardiovasculares, y también, porque los agentes actualmente disponibles tienen una eficacia más limitada para aumentar el c-HDL que para disminuir el c-LDL²³.

En síntesis, el estudio de Pérez de Isla et al.¹ demuestra que en los pacientes con un elevado riesgo vascular existe un importante déficit terapéutico en el área de las dislipemias, tanto en lo concerniente a los hábitos de vida, como a los fármacos, a pesar de ser atendidos por facultativos de especialidades relacionadas con el riesgo o la patología cardiovascular. Será necesario realizar estudios parecidos en el futuro para conocer la evolución de esta situación, que previsiblemente mejorará en los próximos años, quizá más por el uso adecuado de fármacos hipolipemiantes, que por la mejora de los hábitos de vida. Es en este último aspecto en el que aún nos queda un mayor camino por recorrer, y en el que, como comentaba hace ya algunos años, los médicos somos un eslabón más en el largo proceso que hay que seguir para mejorar el estilo de vida de la población²⁴.

Bibliografía

- Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Gustavo Vitale G, Belén González Timón B, Ana Torres Do Rego A, Álvarez-Sala Walther LA. Prevalencia de colesterol LDL inadecuado en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp.* 2012;212:475–81.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217:3–46.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227–39. Erratum in: *Circulation* 2004;110:763.
- Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1666–75.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81.
- Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Circulation.* 2011;124:2458–73.
- Pintó X, Meco JF, Corbella E, Figueras R, Pallarés C, Esplugas E, et al. Programa de prevención secundaria de la arteriosclerosis de un hospital universitario. Resultados y factores predictivos del curso clínico. *Med Clin (Barc).* 2003;120:768–72.
- Mostaza JM, Puras E, Blasco M, Lahoz C, Samaniego ML. Utilization of Evidence-based Cardiovascular Therapies and Achievement of Therapeutic Goals in Patients With Peripheral Artery Disease. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:713–8.
- Rodríguez F, Santos RD, Messig M, Tarasenko L, Ferrières J, Jukema JW, et al., L-TAP 2 Investigators. Comparison of lipid profiles and attainment of lipid goals in patients <65 years versus patients ≥65 years (from the Lipid Treatment Assessment Project [L-TAP] 2). *Am J Cardiol.* 2012;109:1738–42.
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of lipoprotein goals among patients with metabolic syndrome at high cardiovascular risk across Europe. The EURIKA study. *Int J Cardiol.* 2011 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22056474.
- Kauffman AB, Olson KL, Youngblood ML, Zadovny EB, Delate T, Merenich JA, Clinical Pharmacy Cardiac Risk Service Study Group. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals in coronary artery disease. *J Clin Lipidol.* 2010;4:173–80.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373:929–40.
- Giugliano D, Esposito K. Clinical inertia as a clinical safeguard. *JAMA.* 2011;305:1591–2.
- Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1191–210.

15. Laguna JC. Farmacología clínica de las resinas de intercambio iónico. *Rev Clin Esp.* 2006;206 Suppl. 4:S2-6.
16. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med.* 2008;359:1357-66.
17. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al., SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181-92.
18. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:462-7.
19. Brotons C, Soriano N, Moral I, Rodrigo MP, Kloppe P, Rodríguez AI, et al., PREseAP study research team. Randomized clinical trial to assess the efficacy of a comprehensive programme of secondary prevention of cardiovascular disease in general practice: the PREseAP study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:13-20. Erratum in: *Rev Esp Cardiol* 2011;64:544.
20. Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millán J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7:39-58. Review. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7:302.
21. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Bore J, Catapano AL, et al., for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345-61.
22. Pintó X, Millán J, Muñoz A, Corbella E, Hernández-Mijares A, Zúñiga M, et al. A very high prevalence of low HDL cholesterol in Spanish patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2010;33:418-23.
23. Millán Núñez-Cortés J, Alegría E, Álvarez-Sala Walther L, Ascaso J, Lahoz C, Mantilla T, et al. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte II). *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24:40-52.
24. Pintó X. Las estatinas, los hábitos de vida y el tratamiento de la hipercolesterolemia: los tiempos cambian y los criterios también. *Med Clin (Barc).* 2006;126:217-9.

X. Pintó

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
 Correo electrónico: xpinto@Bellvitgehospital.Cat