

M. I. TORO

## Eficacia de las estatinas ¿Qué y cuándo debemos medir?

### Effectiveness of statins What and when should we measure?

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en el mundo (1, 2) y Colombia no es la excepción (3). Así mismo, es responsable de un gran porcentaje de las hospitalizaciones y del gasto público sanitario (1).

Aunque el número de muertes ha disminuido desde los años 70, la ECV continúa siendo un problema de salud pública. Se ha determinado que esta disminución en la mortalidad se debe principalmente (en 60%) a la reducción en el hábito del tabaquismo y en otros factores de riesgo, y el otro 40% a mejor tratamiento farmacológico de la presión arterial y los lípidos (4).

Existe una clara relación (linear logarítmica) entre el colesterol sérico y el riesgo cardiovascular: por cada aumento de 38.67 mg/dL en colesterol total hay un riesgo de 72% de un evento cardiovascular mayor, y a la inversa por cada reducción de 38.7 mg/dL en colesterol LDL, hay una reducción en eventos de enfermedad coronaria de 25% y de enfermedad cerebrovascular de 17% (5).

Desde su introducción en los años 80, las estatinas se han convertido en el pilar del manejo del colesterol para reducir el riesgo de ECV. En los diferentes estudios clínicos han probado ser efectivas en la reducción del riesgo tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, y a medida que han sido publicados los resultados de los estudios, han cambiado las recomendaciones de manejo de los pacientes, en general incluyendo un mayor número de éstos (aumentando el rango de edad de la población que se beneficia), con un riesgo de ECV a 10 años calculado cada vez menor (de > 20%, a > 10% a > 7.5% y con sugerencia de utilizar > 3.5% de riesgo CV a 10 años), y el uso de dosis más altas (denominadas moderada o alta intensidad/eficacia), con el fin de reducir cada vez más la incidencia de enfermedad cardiovascular en un grupo poblacional (en riesgo) mayor, y

disminuir la carga social y económica de la enfermedad.

Por tanto la medición de lípidos en suero es muy importante: nos da información para identificar sujetos en riesgo, para iniciar intervenciones que modifiquen los factores de riesgo, y si es necesario iniciar tratamiento farmacológico y para modificar las dosis del manejo; o como en el caso del estudio publicado en este número de la revista (6), para evaluar qué porcentaje de la población que recibe tratamiento, logra las metas previamente establecidas (por el grupo o siguiendo alguna de las recomendaciones publicadas) de niveles de colesterol.

¿Pero qué es lo que hay que medir? Como bien sabemos hay varios parámetros de lípidos: colesterol total, C- HDL, C-LDL, triglicéridos, colesterol no-HDL, apolipoproteína B, apolipoproteína AI. Hasta el momento no hay clara evidencia acerca de cuál de estas mediciones cumple con los criterios para ser la variable ideal, costo/efectiva para hacer tamizaje y seguimiento del manejo (7).

Los exámenes de laboratorio solicitados, tanto para establecer el riesgo (tamizaje), como para hacer seguimiento tienen también un costo, y concomitantemente con el aumento del uso de las estatinas, ha habido un aumento en la solicitud de mediciones de lípidos de hasta 15 veces (7), que si bien en algunos casos puede estar justificado, probablemente muchas veces se hacen mediciones repetidas innecesarias (8, 9).

Las guías o recomendaciones de manejo de lípidos no son muy claras en cuanto a: cómo interpretar los valores iniciales, en que momento iniciar el tamizaje (edad) y menos aún en cuanto al intervalo entre las mediciones de control. Incluso las guías del 2013 (AHA/ACC) sugieren que, dado el resultado previsible de reducción de C- LDL y del riesgo (inferidos de los estudios clínicos por ellos revisados), ni siquiera es necesario hacer

---

*Ver artículo: página 181*

Dra. María Inés Toro: Internista Endocrinóloga Unidad de Endocrinología, Profesora de Endocrinología, Hospital Universitario de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C. (Colombia).  
Correspondencia. Dra. María Inés Toro: Bogotá, D.C. (Colombia).  
E-mail: mitoro@hotmail.com

una medición de control, salvo que el médico tratante quiera asegurarse de la adherencia del paciente al tratamiento (10), es más ellos mismos dicen que no hay evidencia que soporte un valor de C-LDL para iniciar tratamiento, ni de C-LDL o C-noHDL como meta de manejo.

De acuerdo con las guías de manejo de lípidos de la AHA/ACC, la dosis y la estatina elegida suponen una reducción estimada/esperada en los niveles de C-LDL (Tabla 1), pero estas reducciones son estimados poblacionales, tomados de los resultados de los estudios clínicos emblemáticos. La realidad es que la respuesta al tratamiento con estatinas es individual y variada (11), y depende de la variabilidad biológica a corto y largo plazo y la posibilidad de error técnico en la medición. Evidencia de revisiones recientes sugieren que las mediciones frecuentes de colesterol detectan más los errores en las mediciones que los cambios reales en los niveles del mismo (7, 12), si esto es cierto, estas mediciones nos harían tomar decisiones imprecisas con respecto al manejo.

Afecta también la respuesta a las estatinas la variabilidad farmacogenética, existen polimorfismos que pueden alterar el perfil farmacocinético y farmacodinámico de las estatinas (variantes del gen de la HMG-CoA reductasa, en el gen CETP y en el de APOE) (13, 14).

En el análisis de la base de datos de pacientes de 37 estudios clínicos VOYAGER (11), se encontró una respuesta subóptima (definida como una reducción < 30% en C-LDL) en 5.3-53% de los pacientes, y una reducción < a 15% en C-LDL en 2.7-12% de los pacientes. Hubo más pacientes con respuestas subóptimas cuando se usaron dosis bajas de estatinas (atorvastatina 10 mg, simvastatina 10-20 mg), pero aún con dosis altas: atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 40 mg se encontró respuesta subóptima entre 4.7 y 2.7% de los pacientes respectivamente. En este análisis, la desviación estándar en la reducción de C-LDL fue de 12.8-19.7%, esta variabilidad parece no depender de la estatina utilizada o de la dosis. Estos datos confirman la hipótesis de una variabilidad individual en la respuesta a la terapia con estatinas.

Por último, debemos tener en cuenta la adherencia del paciente al tratamiento, se sabe que dos años después de un evento cardiovascular aproximadamente 50% de los pacientes no es adherente al manejo, y esta cifra empeora a más largo plazo con una adherencia al

tratamiento < 50% (15); en un reciente estudio (16), de 4015 pacientes posinfarto 26% se consideró no adherente (< 40% adherencia), 31% como parcialmente adherente (40-79% de adherencia) y 43% como totalmente adherentes (>80% de adherencia). Los pacientes totalmente adherentes tuvieron menos eventos cardiovasculares mayores y menores costos de hospitalizaciones a dos años. En la cohorte de pacientes con aterosclerosis (n=12 976), la adherencia fue menor: 28% no adherentes, 38% parcialmente adherentes y 34% totalmente adherentes.

Como podemos ver, en materia de lípidos aún quedan muchas dudas por aclarar, entre ellas: ¿Cuál es el parámetro que se debe medir? Que sea ideal, es: costo efectivo que tenga relación con los desenlaces duros, con menor error en su medición; ¿Cuándo se deben hacer las mediciones tanto en tamizaje inicial como los intervalos de los controles?; ¿Debemos tratar para alcanzar una meta de C-LDL o del parámetro que resulte ser el mejor? o presumimos que al dar la estatina ya le confiere la reducción del riesgo estimada.

La evidencia de estudios de cohorte y metaanálisis sugiere que las relaciones CT/HDL y LDL/HDL tienen un mejor valor predictivo que los parámetros individuales de lípidos (7), es por esta razón que se incluye en las ecuaciones de riesgo el CT y HDL. En resumen se debe utilizar estas relaciones para el tamizaje y la prevención primaria. Por el costo y la facilidad de medición se usa el CT, pero donde esté disponible una medición fiable de C-LDL, ésta se puede utilizar.

En pacientes de alto riesgo, no hay evidencia que soporte el manejo con el fin de alcanzar una meta (*treat to target*), y por tanto se recomienda el uso de una dosis fija (de alta intensidad), con el fin de reducir > 40% el C-LDL, en consecuencia sería suficiente medir solamente el C-LDL en estos pacientes.

La relación ApoB/ApoAI, muestra una fuerte asociación con la probabilidad de eventos CV futuros (7).

En cuanto al intervalo de medición de lípidos (monitoreo de la terapia), no hay suficiente evidencia que soporte la recomendación de algún intervalo y las guías publicadas dan recomendaciones muy vagas. En general se acepta que se debe hacer un primer control a los tres meses con el fin de confirmar la reducción esperada, y deberíamos agregar acá, establecer si el paciente no responde al tratamiento

(respuesta subóptima o no respondedores). En un reciente análisis de costo-efectividad, se recomienda que en adelante el control debe ser anual (7), ya que una gran parte (hasta 25%) del cambio en los niveles de lípidos, cuando se miden más frecuentemente, se debe a variabilidad biológica y errores de medición.

En el estudio publicado en esta revista (6) por un grupo del Eje Cafetero, evaluaron la efectividad del tratamiento hipolipemiente en cuatro ciudades de esa región del país. En una muestra aleatoria de 211 pacientes tratados con estatinas, de los cuales 65.4% era de alto riesgo, encontraron que 43.4% de los pacientes considerados de alto riesgo (ATPIII) alcanzó la meta de C-LDL < 100 mg/dL, y 55% de los pacientes con riesgo intermedio (n=40) logró la meta de C-LDL < 130 mg/dL. Los pacientes con IAM previo (ECV establecida) lograron más las metas, y aquéllos que recibieron tratamiento con atorvastatina (comparado con lovastatina) dato que resulta acorde con las recomendaciones de las guías de AHA/ACC del uso de estatinas más potentes en dosis apropiadas. Es gratificante ver como lo anotan los autores, que hay un aumento del uso de estatinas de alta intensidad (Tabla 1), con lo que ha aumentado el porcentaje de pacientes que alcanza el objetivo terapéutico.

Los datos arrojados por este estudio son similares a los de otros estudios que demuestran que entre 50 y 70% de los pacientes alcanzan metas de C-LDL < 100 mg/dL, aunque algunos estudios epidemiológicos como el *Reality-Asia*, *Interheart* y *Neptune II*, han reportado datos muy variables entre 18 y 43% de sujetos que logran el objetivo.

En un análisis observacional de tres bases de datos de “la vida real” (17), encontraron que de todos los pacientes tratados con estatinas (n= 376.000 + la población NHANES 2007-2008) durante >90 días, 37-46% alcanzaban metas de C-LDL < 100 mg/dL y 10.8-18.1% de C-LDL < 70 mg/dL. Cuando se analiza sólo el grupo de pacientes con enfermedad coronaria, el 66.7-76.8% lograron C-LDL < 100 mg/dL y 20.1-26% C-LDL < 70 mg/dL.

En resumen, es necesario hacer una medición de control de lípidos a los tres meses de haber iniciado el tratamiento con el fin de establecer la eficacia del tratamiento y evaluar la adherencia del paciente, parece ser más costoefectivo y tener mayor relación con eventos cardiovasculares medir la relación CT/ HDL o LDL/HDL. Otro objetivo, como

**Tabla 1.** Definición de terapia con estatina de baja, moderada o alta intensidad y reducción anticipada en C-LDL (de las guías ACC/AHA 2013) (10).

| Reducción C-LDL | Intensidad Baja <30%  | Intensidad Moderada 30 - < 50% | Intensidad Alta > 50%  |
|-----------------|-----------------------|--------------------------------|------------------------|
|                 | Simvastatina 10 mg    | Atorvastatina 10-20 mg         | Atorvastatina 40-80 mg |
|                 | Pravastatina 10-20 mg | Rosuvastatina 5-10 mg          | Rosuvastatina 20-40 mg |
|                 | Lovastatina 20 mg     | Simvastatina 20-40 mg          |                        |
|                 | Fluvastatina 20-40 mg | Lovastatina 40 m               |                        |
|                 | Pitavastatina 1 mg    | Pitavastatina 2.4 mg           |                        |
|                 |                       | Pravastatina 40-80 mg          |                        |

en el estudio citado en esta revista (6) es evaluar los resultados del manejo en un sistema de salud, una región o un país, con el fin de tomar medidas para mejorar el desempeño global y los índices de salud.

En prevención primaria el control posterior se debe hacer cada año, no debe hacerse control más frecuente dado que sólo aumenta costos y muy probablemente no mejora las decisiones ni los desenlaces.

En prevención secundaria, no está claro si es necesario hacer más controles, después de la primera medida a los tres meses y comprobar que hubo una reducción >40% en C-LDL. En todo caso si se decide hacer controles ulteriores, deben ser anuales o con intervalos más largos.

Esperemos que en un futuro cercano tengamos evidencia suficiente para una guía más clara del parámetro por medir (LDL/HDL, ApoB/ApoAI) y del intervalo en el que se debe medir, con el fin de lograr una reducción mayor de la hasta ahora lograda en el riesgo de enfermedad cardiovascular y la incidencia de eventos cardiovasculares.

## Referencias

- NHS Choices. Cardiovascular Disease – NHS Choices. London: Department of Health; 2014. URL: [www.nhs.uk/conditions/cardiovascular-disease/Pages/Introduction](http://www.nhs.uk/conditions/cardiovascular-disease/Pages/Introduction).
- Heart Disease Facts: <http://www.cdc.org.gov/heartdisease/facts> 2016.
- Instituto Nacional de Salud, Colombia. Boletín No. 1 Observatorio Nacional de Salud 2013. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/>
- Unal B, et al. Explaining the Decline in Coronary Heart Disease Mortality in England and Wales Between 1981 and 2000 *Circulation* 2004 ; **109**:1101-07.
- CTT trialist . 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**:1670-1681.
- J.E. Machado-Alba, M.E. Machado-Duque, M.C. Yepes, S. Manrique, L.M. Tobón. Tratamiento hipolipemiente y su efectividad en pacientes de cuatro ciudades colombianas. *Acta Med Colomb* 2016; **41**: 181-186.
- Perera R, et al. Optimal strategies for monitoring lipid levels

- in patients at risk or with CV disease. *Health Technol Assess* 2015; **19**:100.
8. **Van Walrven C.** Population based study of repeated laboratory testing. *Clin Chem* 2003; **49**(12):1997-2005.
  9. **Suleyman Demir et al.** Unnecessary repeated cholesterol tests. *Biochemia Medica* 2016; **26**(1): 77.
  10. 2013 ACC/AHA guidelines. *Circulation*. 2014;129 (25 suppl 2):S145. [www.circ.ahajournals.org/](http://www.circ.ahajournals.org/)
  11. **Karlson V W et al.** Variability of LDL-C response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin and simvastatin: Voyager. *Eur Heart Journ Cardivasc Pharmacoth* april 20 2016; doi:10.1093/ehjcvp/pvw006
  12. **Glasziou PP.** Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Ann Intern Med* 2008;148:656. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-9-200805060-00005>
  13. **Maggo SD, et al.** Clinical implications of pharmacogenetic variations on the effects of statins. *Drug Saf* 2001; **34**(1):1-19.
  14. **Ruaño G, et al.** Laboratory Medicine in the Clinical Decision Support for Treatment of Hypercholesterolemia: Pharmacogenetics of Statins. *Clin Lab Med* 2016; **36**(3): 473-91.
  15. **Naderi SH, et al.** Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease:metaanalysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125:882-887
  16. **Bansilal S, et al.** Assessing the impact of medication adherence on long term CV outcome. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(8):789-801
  17. **Jones PH, et al.** Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin treated patients. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e001800 doi: 10.1161/JAHA.112.001800.