

Encuesta sobre el manejo de dislipidemia con estatinas en México: Porcentaje de pacientes que alcanzan las metas establecidas por el Programa Nacional de Educación en Colesterol (National Cholesterol Education Program [NCEP])

Carlos A González,* Abel Pavía,* Francisco J Redding,* José L Zacarías,* Miguel A Ramírez,* Melchor Alpízar,* Julio Aspe,* Jaime Carranza,* Roberto Barba,** Juan C Ramírez,* José M Enciso,** César Rodríguez,** José L Leyva,* José L Cervantes,* Alberto F Rubio,* Hugo R Hernández**

RESUMEN

Está documentado que las estatinas disminuyen los niveles de colesterol LDL y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares. Sin embargo, existe evidencia de que, en un porcentaje importante de pacientes, las estatinas no consiguen alcanzar los niveles de colesterol LDL recomendados. Por consiguiente, nuestro objetivo fue realizar una encuesta con el fin de determinar el porcentaje de pacientes mexicanos tratados con estatinas que alcanzan la meta terapéutica bajo condiciones clínicas de rutina. Participaron en la encuesta 676 pacientes, residentes en México, con diagnóstico de dislipidemia y tratados con alguna estatina (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina) durante al menos 4 semanas. Se registró el porcentaje de pacientes que alcanzó las metas definidas por el Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP ATP III, por sus siglas en inglés), de acuerdo a su categoría de riesgo. El 20.4% de los pacientes que participó en la encuesta alcanzó la meta terapéutica. Considerando las categorías de riesgo, se observó que el 48%, 20% y 12% de los pacientes en las categorías de riesgo I, II y III, respectivamente, alcanzaron la meta terapéutica. Al igual que en otras poblaciones, un porcentaje importante de pacientes mexicanos con dislipidemia que recibe estatinas no alcanza las metas definidas por el NCEP ATP III. El tratamiento de pacientes con dislipidemia se debe mejorar con el fin de disminuir en una mayor medida el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Estatinas, meta del tratamiento, pacientes mexicanos, encuesta.

ABSTRACT

It is well documented that statins lower LDL-cholesterol levels and prevent cardiovascular events. Notwithstanding there is evidence that in an important proportion of patients, statins do not achieve the recommended LDL-cholesterol levels. Hence, our purpose was to carry out a survey in order to determine the percentage of Mexican patients treated with statins who achieve the therapeutic goal under routine clinical conditions. 676 patients resident in Mexico with diagnosis of dyslipidemia and treated with statins (atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, lovastatin and rosuvastatin) for at least 4 weeks participated in the survey. The proportion of patients achieving the goals defined by the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III), according to their risk category, was recorded. 20.4% of the patients participating in the survey achieved the therapeutic goal. Considering the risk categories, it was observed that 48%, 20% and 12% of the patients in risk categories I, II and III, respectively, achieved the therapeutic goal. As in other populations, an important proportion of Mexican patients with dyslipidemia treated with statins do not achieve the NCEP ATP III goals. Treatment of patients with dyslipidemia must be improved in order to prevent the risk of cardiovascular events.

Key words: Statins, treatment goal, mexican patients, survey.

INTRODUCCIÓN

Se cree que la aterosclerosis es causada por un incremento en los niveles plasmáticos de colesterol LDL, lo que provoca la penetración y acumulación de esta

* Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones A.C. (AMPAC).

** Asociación Nacional de Cardiología de México

lipoproteína en la pared vascular. Sin embargo, existe evidencia de que la aterosclerosis también está asociada a un proceso inflamatorio.¹⁻⁴ La estrategia actual de tratamiento para la aterosclerosis es disminuir los niveles séricos de colesterol LDL, siendo las estatinas los agentes más utilizados para este fin. Las estatinas compiten con la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) fijándose a su sitio catalítico en la enzima HMG-CoA reductasa. Mediante este mecanismo, se disminuye la producción de mevalonato, provocando una reducción en los niveles de colesterol.⁵ Las estatinas también reducen el colesterol sérico a través de un incremento en los receptores de C-LDL en el hígado que aumenta su captación por parte de los hepatocitos.^{6,7} Además, se ha demostrado que las estatinas también tienen efectos pleiotrópicos benéficos^{1,8} como un incremento en la producción de óxido nítrico por parte de las células endoteliales, la inhibición de la expresión de selectina E, la inhibición de la proliferación de células endoteliales, la inhibición de la expresión de CD40 estimulada por citocina, el incremento en la actividad fibrinolítica y una reducción de los factores de transcripción inflamatorios en las células endoteliales y de músculo liso. Está demostrada la eficacia de las estatinas para reducir los niveles de lípidos y los eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia.⁹⁻¹²

El Panel de Tratamiento para Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP ATP III)¹³ estableció la meta terapéutica del tratamiento hipolipemiante. Los cambios en el estilo de vida, como disminución en la ingesta de lípidos, actividad física y reducción de peso en caso de sobrepeso u obesidad son el primer paso para lograr esta meta. No obstante, estas medidas a menudo no son suficientes. Por lo tanto, se requiere de tratamiento farmacológico en la mayoría de los casos. Aunque se cuenta con una amplia variedad de agentes, las estatinas son consideradas el tratamiento de primera línea para disminuir los niveles séricos de colesterol.¹⁴ Aunque se ha documentado que las estatinas son efectivas para reducir los niveles de lípidos en pacientes con dislipidemia, existe evidencia de que un porcentaje importante de los pacientes tratados no alcanzan la meta establecida por el NCEP ATP III.^{9-11,15-18} En virtud de que era importante obtener información sobre los pacientes en México, realizamos una encuesta para determinar el porcentaje de pacientes mexicanos con dislipidemia tratados con estatinas que alcanzan los niveles de colesterol LDL recomendados por el NCEP ATP III de acuerdo a su categoría de riesgo bajo condiciones clínicas de rutina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Participaron en esta encuesta pacientes de sexo masculino y femenino residentes en México, de al menos 18 años de edad, con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta y tratados con una de las siguientes estatinas: atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina durante al menos cuatro semanas. Los criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedades que limitaran la expectativa de vida a menos de un año y la administración de medicamento hipolipemiantre concomitante. El protocolo fue aprobado por un Consejo de Revisión Institucional de acuerdo a las recomendación de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito para participar. Los pacientes se incluyeron de noviembre del 2002 a noviembre del 2004.

Se incluyeron en la encuesta 676 pacientes en total. Se registró su historia clínica y se les realizaron pruebas de laboratorio y clínicas de rutina. Un laboratorio central realizó un perfil de lípidos a todos después de un ayuno de 12 horas. La hiperlipidemia se definió como un nivel plasmático de colesterol total de 240 mg/dL o más. Los pacientes se clasificaron en tres categorías de acuerdo a la presencia de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, colesterol HDL menor a 40 mg/dL, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura y una edad mayor de 45 y 55 años en hombres y mujeres, respectivamente. La categoría de riesgo I incluyó a aquellos sin enfermedad coronaria y menos de dos factores de riesgo. La categoría de riesgo II incluyó a todos los pacientes sin enfermedad coronaria y dos o más factores de riesgo. La categoría de riesgo III incluyó a los de enfermedad coronaria o una condición de riesgo equivalente. El objetivo primario de la encuesta fue determinar el porcentaje de pacientes tratados con estatinas que mostrara una reducción en los niveles de colesterol LDL alcanzando la meta recomendada por el NCP ATP III,¹³ siendo la meta niveles de colesterol menores a 160, 130 y 100 mg/dL para las categorías de riesgo I, II y III, respectivamente. Todas las variables continuas se expresan como promedio, desviación estándar y rango. Las variables discretas se describen como frecuencias.

RESULTADOS

La encuesta incluyó a 676 pacientes con hipercolesterolemia. En el cuadro I se muestran los datos

Cuadro I. Datos demográficos de pacientes mexicanos con hiperlipidemia tratados con estatinas.

| Variable | Valor |
|--|---------------------|
| Pacientes incluidos en el análisis | 676 (100%) |
| Edad (años) | 58.28 ± 11.93 |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 285/391 (42.2/57.8) |
| Mujer | 391 (58.2%) |
| Hombres ≥45 años | 210 (31.1%) |
| Mujeres ≥55 años | 265 (39.2%) |
| Talla (metros) | 1.63 ± 0.1 |
| Peso (kilogramos) | 74.6 ± 13.56 |
| IMC, (kg/m ²) | 28.1 ± 4.4 |
| Pacientes con hipertensión | 395 (58.4%) |
| Pacientes con diabetes mellitus | 122 (18.0%) |
| Fumadores | 145 (21.4%) |
| Pacientes con antecedentes familiares cardiovasculares | 205 (30.3%) |
| Colesterol HDL < 40 mg/dL | 313 (46.3%) |
| Categoría de riesgo I | 102 (15.2%) |
| Categoría de riesgo II | 305 (45.1%) |
| Categoría de riesgo III | 269 (39.7%) |

Los datos son expresados como número de pacientes (% de la población total estudiada) o como media ± DE.

demográficos. La población incluyó pacientes con hipertensión, diabetes mellitus, hábito de tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y niveles de colesterol HDL menores a 40 mg/dL. Como resultado, más del 80% estaban en las categorías de riesgo II y III (*Cuadro I*). Todos los pacientes habían sido tratados con una estatina durante al menos 4 semanas. La estatina que se prescribió con mayor frecuencia fue pravastatina (31.3% de los pacientes), seguida por simvastatina (22.1%), atorvastatina (20.7%), rosuvastatina (18.5%), fluvastatina (6.2%) y lovastatina (1.2%).

El tratamiento con estatinas no logró que se alcanzaran los niveles de colesterol LDL recomendados por el NCEP ATP III en un porcentaje importante de pacientes. Sin embargo, hubo diferencias en la tasa de éxito entre las diferentes estatinas prescritas (*Figura 1*). Globalmente, sólo el 20.4% de los pacientes que participaron en el estudio alcanzó el nivel meta de acuerdo al NCEP ATP III, observándose falla del tratamiento en el 79.6% de la población. Considerando las categorías de riesgo, se observó que el 48%, 20% y 12% de los pacientes en las categorías de riesgo I, II y III, respectivamente, alcanzaron la meta terapéutica.

DISCUSIÓN

En esta encuesta observamos que la mayoría (79.6%) de los pacientes mexicanos que recibieron una estatina no alcanzó los niveles meta de colesterol LDL recomendados por el NCEP ATP III. Asimismo, la tasa de falla aumentó con la categoría de riesgo, siendo del 88% de los pacientes en la categoría de riesgo III. Otros autores han demostrado que el tratamiento con estatinas no produce una reducción suficiente en los niveles de colesterol LDL en un porcentaje importante de pacientes con dislipidemia en otras poblaciones. Pearson y colaboradores¹⁷ reportaron que sólo el 38% de los pacientes tratados con un hipolipemiante alcanza los niveles meta del NCEP ATP III. Se observó éxito del tratamiento en el 68%, 37% y 18% de los pacientes en las categorías de riesgo I, II y III, respectivamente. En otras dos encuestas, el porcentaje de pacientes que alcanzó la meta del NCEP ATP III fue del 41.3% (10) y 44%.¹⁶ Frolikis y colegas¹⁵ determinaron la importancia de los factores no de prescripción para alcanzar la meta de acuerdo al NCEP ATP III en pacientes tratados con estatinas. No obstante, a pesar de estas intervenciones, el número de fallas fue importante, ya que sólo el 53% de los pacientes alcanzó la meta. En un estudio realizado en más de 6,500 pacientes con diabetes mellitus e hipercolesterolemia, Straka y colegas¹⁸ reportaron que sólo el 15.5% alcanzó el nivel meta de acuerdo al NCEP ATP III. Estos datos son consistentes con nuestras observaciones de que, a pesar de la eficacia demostrada de las estatinas para reducir los niveles de colesterol LDL, un porcentaje importante de pacientes tratados bajo condiciones clínicas de rutina no alcanza los niveles meta. Asimismo, el hecho de que nuestros datos, así como los de otros autores,¹⁷ demuestren que la proporción de pacientes que alcanza la meta terapéutica disminuye con la categoría de riesgo es alarmante. Por lo tanto, se deben implementar medidas adicionales para mejorar el éxito de las intervenciones farmacológicas en la dislipidemia.

Existen otros factores que pueden modificar la eficacia de las estatinas. Schultz y colegas¹¹ reportaron que el costo del tratamiento con estatinas es un factor que disminuye la adherencia al tratamiento y, por ende, la eficacia. Es probable que una adherencia pobre al tratamiento debido al costo del medicamento haya sido un factor para que una elevada proporción de pacientes en este estudio no alcanzara el nivel meta recomendado por el NCEP ATP III.¹⁹ Nagashima y Kasanuki¹⁰ reportaron que la diabetes

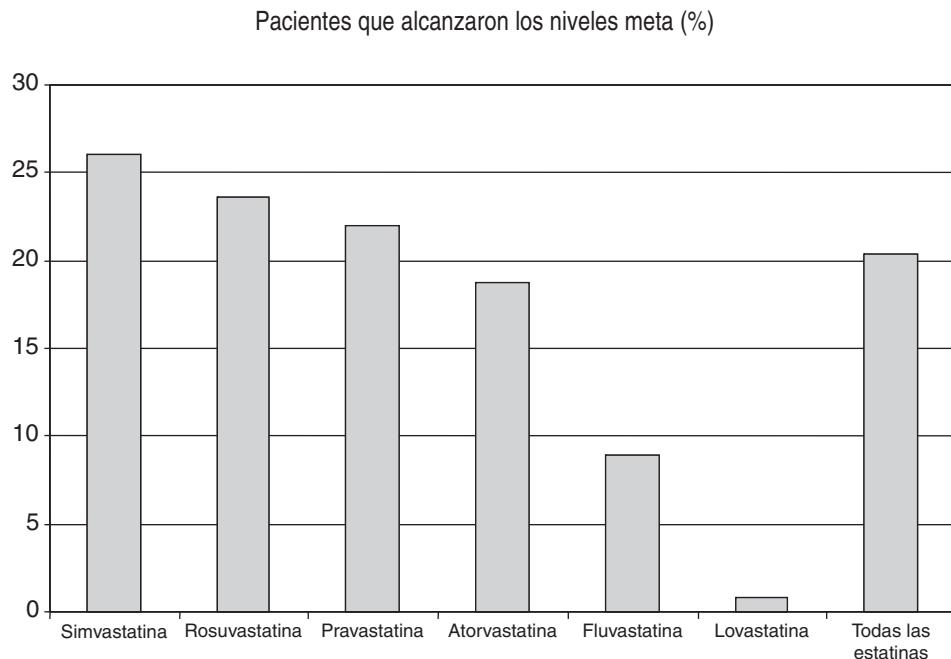


Figura 1. Porcentaje de pacientes mexicanos tratados con estatinas que alcanzaron los niveles meta recomendados por el NCEP ATP III.

mellitus, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y el tabaquismo disminuyen la probabilidad de alcanzar los niveles meta del NCEP ATP III con estatinas. Existe evidencia de que los hombres tienen una mayor probabilidad de alcanzar dichas metas que las mujeres.^{10,11,16} Nuestro objetivo fue realizar una encuesta para obtener información sobre la tasa de éxito con el tratamiento con estatinas en México. Por lo tanto, no realizamos ningún análisis entre los posibles factores asociados con la respuesta terapéutica, ya que el estudio no se planeó con la potencia necesaria para este objetivo. El objetivo fue determinar el porcentaje de pacientes que alcanzan los niveles meta recomendados por el NCEP ATP III.

Observamos diferencias en el comportamiento de las estatinas individuales para lograr la meta terapéutica. No obstante, no realizamos ninguna comparación estadística entre las estatinas, ya que la encuesta no se diseñó ni tenía la potencia para este fin. Por lo tanto, las conclusiones realizadas pueden ser engañosas, ya que otros factores, además de la estatina empleada, pueden estar involucrados en las variaciones observadas. Existen diferencias en la biodisponibilidad, en la fijación a las proteínas plasmáticas, en la depuración renal y metabólica, en vida media de eliminación, en la potencia y en la capacidad de modificar los diversos componentes lipídicos en el plasma.²⁰ Sin embargo, en un estudio retrospectivo,

Zhou y colegas¹² no pudieron demostrar diferencias significativas en la eficacia de atorvastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina y fluvastatina para la prevención de infarto al miocardio en pacientes mayores de 65 años de edad. Por consiguiente, con el fin de aclarar este punto, se requieren estudios comparativos sobre la eficacia y la seguridad de las diversas estatinas en la población mexicana, diseñados expresamente para este objetivo.

En resumen, nuestros resultados demuestran que, aunque las estatinas son agentes efectivos para reducir los niveles de colesterol LDL, un porcentaje importante de pacientes mexicanos que reciben estatinas no alcanzan la meta terapéutica recomendada por el NCEP ATP III. Asimismo, el porcentaje de pacientes que no alcanza la meta terapéutica aumenta con los factores de riesgo. Nuestros datos demuestran que el tratamiento de pacientes con dislipidemia debe mejorar y que es necesario un nuevo manejo para reducir el colesterol LDL con el fin de prevenir el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue patrocinado por Schering-Plough S.A. de C.V. Los autores agradecen a Gilberto Castañeda-Hernández por su ayuda en la preparación de este manuscrito. El Grupo del Estudio estuvo integrado por los siguientes investigadores:

Fernando Reyes, Enrique Morales, Miguel A. Rivera, Pedro Galván, Mateo Porres, Rubén Yza, Pedro Fernández, José L. García, José A. Castro, Odín De Los Ríos, Rogelio Peralta, Francisco J. Robles, Marcos Ibarra, Arturo Guerra, Laura M. Castillón, Ma. Concepción Torres, Alejandro Herrera, Jorge Carrillo, Alfredo Estrada, Manuel Duarte, Eddie Alfaro, Carlos Zamora, Leoncio Toledo, Miguel Torres, Ernesto Cardona, Gerardo Carreón, Luis A. Elizondo, Marco Cruz, Mario Benavides, Gerardo Velasco, Luis Manautou, Javier Marín, Sergio Islas, Armando García, Marco A. Alcocer, Salvador Ocampo, José L. Arenas, Rafael Bustos, Rafael Aguilar, Araceli Díaz, Juan Parcero, Armando Cruz, Manuel González, Norberto Matadazas, Francisco Navarro, Armando Mansilla, Argelia Medeiros, Ángel González, José Rico, Ismael Hernández y Juan C. Necoechea.

BIBLIOGRAFÍA

- Kleemann R, Kooistra T. HMG-CoA reductase inhibitors: effects on chronic subacute inflammation and onset of atherosclerosis induced by dietary cholesterol. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5: 441-453.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 17K-22K.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002; 8: 1211-1217.
- Brown MS, Goldstein. Multivalent feedback regulation of HMG CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res* 1980; 21: 505-517.
- Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89-118.
- Miida T, Hirayama S, Nakamura Y. Cholesterol-independent effects of statins and new therapeutic targets: ischemic stroke and dementia. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 253-264.
- Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
- LaRosa JC, He J, Vuppuluri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 2340-2346.
- Nagashima H, Kasanuki H. The status of lipid management in 1,836 patients with coronary artery disease: a multicenter survey to evaluate the percentage of Japanese coronary artery disease patients achieving the target low-density lipoprotein cholesterol level specified by the Japan Atherosclerosis Society. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 338-342.
- Schultz JS, O'Donnell JC, McDonough KL, Sasane R, Meyer J. Determinants of compliance with statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in a managed care population. *Am J Manag Care* 2005; 11: 306-312.
- Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *Can Med Assoc J* 2005; 172: 1187-1194.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486-2497.
- McKenney JM. Lipid management: tools for getting to the goal. *Am J Manag Care* 2001; 7: S299-S306.
- Frolkis JP, Pearce GL, Sprecher DL. Impact of nonprescription factors on low-density lipoprotein cholesterol reduction with statins. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1310-1312.
- Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 595-599.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-467.
- Straka RJ, Taheri R, Cooper SL, Tan AW, Smith AC. Assessment of hypercholesterolemia control in a managed care organization. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 818-827.
- Kuo YF, Raji MA, Markides KS, Ray LA, Espino DV, Goodwin JS. Inconsistent use of diabetes medications, diabetes complications, and mortality in older Mexican Americans over a 7-year period data from the Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly. *Diabetes Care* 2003; 26: 3054-3060.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 117-125.

Dirección para correspondencia:

Carlos A. González M.D. Ph. D.
UNAM. Facultad de Medicina.
Depto. de Fisiología Ciudad Universitaria.
Coyoacán. 04510, México, D.F.
Tel: 58097576, Fax: 58097596.