

Artículo original

Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España

José R. González-Juanatey^{a,*}, Jesús Millán^b, Eduardo Alegría^c, Carlos Guijarro^d,
Jose V. Lozano^e y Gustavo C. Vitale^f

^a Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^d Servicio de Medicina Interna, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^e Centro de Salud Serrería 2, Valencia, España

^f Departamento Médico, MSD España, Merck, Sharp and Dohme, Merck & Co., Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de mayo de 2010

Aceptado el 22 de octubre de 2010

On-line el 15 de marzo de 2011

Palabras clave:

Prevención cardiovascular

DYSIS

Colesterol unido a lipoproteínas

de alta densidad

Colesterol unido a lipoproteínas

de baja densidad

Triglicéridos

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los pacientes con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares requieren tratamiento médico para optimizar su perfil lipídico. Dentro del estudio internacional DYSIS, se evaluaron las alteraciones del perfil lipídico de pacientes tratados con estatinas en España.

Métodos: DYSIS es un estudio multinacional y transversal llevado a cabo en Canadá y Europa (n = 22.063). En España se incluyó a 3.710 pacientes tratados con estatinas durante al menos 3 meses. Se compararon los datos demográficos y el perfil de riesgo cardiovascular.

Resultados: Se obtuvo el perfil lipídico de 3.617 pacientes. De los pacientes con alto riesgo cardiovascular con perfil lipídico completo (n = 2.273), el 78,9% presentaba concentraciones alteradas de alguno de los tres parámetros lipídicos principales: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y/o triglicéridos. Dentro de este grupo, el cLDL no se encontraba en objetivo en el 61,4%, el cHDL estaba por debajo de lo normal en el 25,3% y los triglicéridos estaban elevados en el 37,8%. En general, el cLDL se encontraba fuera de objetivo en el 63,1% y sólo el 20,7% (n = 668) presentaba concentraciones normales o las recomendadas para los tres parámetros.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes tratados con estatinas, sobre todo aquellos con alto riesgo cardiovascular, no alcanzan los objetivos propuestos por las guías para los parámetros lipídicos. Aunque se deberá esperar a los resultados finales de estudios actuales sobre el uso de tratamientos combinados modificadores de lípidos, el manejo de los lípidos en España es mejorable.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevalence and Characteristics of Lipid Abnormalities in Patients Treated With Statins in Primary and Secondary Prevention in Spain. DYSIS-Spain Study

ABSTRACT

Introduction and objectives: Patients at high risk of suffering cardiovascular events require medical treatment to optimize their lipid profile. The present analysis evaluates the lipid profiles among Spanish patients receiving statin therapy in the international DYSIS study.

Methods: DYSIS is a multinational cross-sectional study carried out in Canada and Europe (n = 22,063). In Spain, 3710 patients treated with statin therapy for at least 3 months were included. We compared data relating to demographic parameters and cardiovascular risk profile.

Results: Complete lipid profiles of 3617 patients were recorded. Regarding the high cardiovascular risk patients with complete lipid profiles (n = 2273), 78.9% had a disorder in at least one of the three main lipid parameters: low-density lipoprotein cholesterol (LDLc), high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) and/or triglycerides. LDLc was not within target levels in 61.4% of these high risk patients; HDLc was abnormal in 25.3%, and triglycerides were elevated in 37.8%. Overall, LDLc was outside the target range in 63.1%, and 20.7% (n = 668) of those treated with statins were normal for all parameters.

Conclusions: Most patients in this study who received statin therapy, particularly those at high cardiovascular risk, were not at the normal lipid parameter levels according to cardiovascular guidelines. Although it is necessary to wait for the final results of current studies on the use of combined lipid-modifying treatments, the management of lipid levels in Spain still has potential for improvement.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Cardiovascular prevention

DYSIS

High-density lipoprotein cholesterol

Low-density lipoprotein cholesterol

Triglycerides

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología y UCC, Hospital Clínico Universitario, Travesía de A Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.
Correo electrónico: Jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es (J.R. González-Juanatey).

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 CI: cardiopatía isquémica
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 CT: colesterol total
 DM: diabetes mellitus
 TG: triglicéridos

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo lipídico son uno de los principales determinantes del riesgo cardiovascular¹. Una elevada proporción de los pacientes, en particular con cardiopatía isquémica (CI), síndrome metabólico, diabetes mellitus (DM) tipo 2 y con diversos factores de riesgo, presentan alteraciones lipídicas complejas que no se restringen sólo al colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o el colesterol total (CT) elevados, sino además presentan valores reducidos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y/o triglicéridos (TG) elevados²⁻⁴. El estudio INTERHEART⁵ mostró el papel central de la dislipemia como uno de los principales determinantes del riesgo cardiovascular, principalmente de infarto de miocardio. En nuestro medio, Medrano et al⁶ estimaron que el riesgo de infarto de miocardio atribuible a la dislipemia es de un 20%.

Múltiples ensayos clínicos han demostrado que las terapias dirigidas a reducir el cLDL, en particular las estatinas, reducen eficazmente el riesgo cardiovascular en pacientes con alto riesgo de sufrir enfermedad vascular, en particular infarto de miocardio⁷⁻⁹. Sin embargo, aun en presencia de concentración de cLDL óptima, persiste un elevado riesgo residual de complicaciones aterotrombóticas relacionado con cHDL bajo y TG elevados. Según las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATP III), deberían realizarse intervenciones terapéuticas para corregir dichas anomalías lipídicas, en particular en individuos en alto riesgo¹⁰. Diferentes datos epidemiológicos han mostrado que un descenso en los valores de cHDL del 1% conlleva un aumento del riesgo de CI del 2-3%. Esos estudios concordaron en que el cHDL bajo representa un factor de riesgo independiente de CI^{11,12}. En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) se observó que un aumento de 4 mg/dl del cHDL se asocia a un descenso del 15% de eventos cardiovasculares¹³.

En España, diversos estudios epidemiológicos han analizado la prevalencia de las alteraciones lipídicas^{14,15}; sin embargo, es escasa la información sobre la dislipemia persistente en pacientes tratados con estatinas.

El presente estudio, *Dyslipidemia International Survey-España* (DYSIS-España), forma parte de un estudio descriptivo multinacional transversal (DYSIS) realizado en 11 países europeos y Canadá¹⁶ y tiene por objetivos:

- Estimar la prevalencia de las alteraciones lipídicas persistentes (ausencia del cumplimiento de los objetivos para cLDL, CT y presencia de cHDL bajo y TG elevados) en pacientes tratados con estatinas.
- Describir el perfil de riesgo cardiovascular y tratamiento hipolipemiente de diferentes grupos: pacientes con CI, DM, y pacientes con alto riesgo cardiovascular.
- Investigar los predictores de las alteraciones lipídicas persistentes.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se analizan los datos de España del estudio DYSIS, que incluyó en total a 22.063 pacientes. DYSIS-España es un estudio observacional, multicéntrico y no intervencionista realizado en 477 centros españoles (3.710 pacientes; se dispuso del perfil lipídico de 3.617 pacientes y el perfil completo de 3.225 pacientes). Sólo se obtuvieron datos que estaban documentados en la historia clínica y no se cambió el manejo de los pacientes por participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Evaluación de Galicia. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito antes de su participación. Se garantizó la protección de los datos personales y se realizaron auditorías asignadas aleatoriamente en el 1% de los centros para verificar los datos.

Médicos

Se eligió a médicos en consulta ambulatoria que incluyeron una media de 7 pacientes consecutivos que cumplieran los criterios de inclusión. Se registró la especialidad de los médicos participantes (atención primaria, internistas, cardiólogos y endocrinólogos).

Pacientes

Se incluyó a pacientes a partir de 45 años de edad, tratados con estatinas al menos durante 3 meses en el momento de la visita y con perfil lipídico documentado (al menos de uno de los tres parámetros lipídicos) en los últimos 6 meses. Los datos solicitados en el cuaderno de recogida de datos se obtuvieron del examen clínico o de la revisión del historial clínico. Los datos se registraron en una única visita. Teniendo en cuenta el carácter observacional del estudio, no se realizaron evaluaciones de seguridad como parte del protocolo.

Parámetros documentados

Se solicitó a los médicos participantes que documentaran los siguientes parámetros durante la visita: sexo, edad, raza, peso corporal, talla y circunferencia de cintura. Respecto a los parámetros lipídicos, se utilizó el último análisis lipídico disponible realizado dentro de los últimos 6 meses mientras el paciente hubiera estado en tratamiento con estatinas al menos durante 3 meses. Se recogieron los siguientes parámetros: CT, cLDL, cHDL y TG, y se documentaron los factores de riesgo; también se registró si el médico era de atención primaria, internista, cardiólogo o endocrinólogo. La DM se definió por diagnóstico médico previo, glucemia ≥ 126 mg/dl en el último análisis disponible o en presencia de tratamiento con antidiabéticos y/o insulina. Se definió glucemia elevada en ayunas como glucemia ≥ 100 mg/dl en el último análisis disponible. El síndrome metabólico se definió según la definición de la Federación Internacional de Diabetes¹⁷. El perímetro de cintura se midió en bipedestación, en el punto medio entre la cresta iliaca y el borde costal, en la línea axilar media (valores de corte: ≥ 102 cm para los varones y ≥ 88 cm para las mujeres). La hipertensión se definió en presencia de diagnóstico previo, recibir tratamiento antihipertensivo o si la presión arterial era $\geq 140/90$ mmHg. Se consideró fumadores actuales a los que fumaban en ese momento o los que habían abandonado el tabaquismo en el último año y ex fumadores a los que habían abandonado ese hábito hacía más de 1 año. Se consideró antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura si

algún familiar de primer grado (padres, hermanos o hermanas) habían sufrido precozmente enfermedad cardiovascular aterosclerótica (< 55 años en varones y < 65 años en mujeres). Se consideró que el estilo de vida era sedentario si no se realizaba actividad física habitualmente (caminar al menos 20-30 min 3-4 días por semana o equivalente). El consumo de alcohol se registró como la media de consumiciones por semana.

Se documentaron los antecedentes de enfermedad cardiovascular: CI (infarto de miocardio previo o revascularización coronaria, intervención quirúrgica o angioplastia percutánea), enfermedad cerebrovascular (ictus previo o ataque isquémico transitorio), arteriopatía periférica (claudicación intermitente con o sin revascularización), insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la *New York Heart Association* [NYHA]).

Medicación

La información sobre la medicación crónica se centró en el tratamiento con estatinas. Se apuntó la indicación, así como el nombre y la dosis diaria que se recibía en el momento de visita y al realizar el último análisis lipídico. Además, se documentaron otros tratamientos modificadores de lípidos (inhibidores de la absorción de colesterol, secuestradores de ácidos biliares, fibratos y ácido nicotínico) en la visita y antes del último análisis lipídico. También se registró el tratamiento antihipertensivo, antidiabético y antiplaquetario.

Análisis de datos

Las variables categóricas se presentaron como valores absolutos y porcentajes, las variables continuas se presentaron como media \pm desviación estándar o medianas [intervalo intercuartílico].

Se realizó un análisis multivariable de regresión logística para detectar los predictores de valores alterados de cLDL, cHDL y TG. Las *odds ratio* (OR) se ajustaron por edad, sexo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, tabaquismo, sedentarismo, consumo de alcohol > 2 unidades/semana, índice de masa corporal \geq 30 (obesidad), perímetro de cintura > 102 cm en los varones y > 88 cm en las mujeres, hipertensión, DM, CI, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, presión arterial \geq 140/90 mmHg, equivalente a simvastatina 20-40 mg/día frente a simvastatina 10 mg/día, equivalente a simvastatina \geq 80 mg/día frente a 10 mg/día, ezetimiba y especialidad médica. Se utilizó una selección retrospectiva ($\alpha = 0,05$) para identificar los parámetros asociados con las variables dependientes. Todos los análisis estadísticos fueron de dos colas y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SAS 9.1.

Dado que los objetivos del estudio son de naturaleza descriptiva, no hubo una evaluación formal de hipótesis. Los subgrupos se definieron *pre-hoc*: pacientes con CI sola, con DM sola, sin DM o CI pero con riesgo cardiovascular \geq 5% según el *European Society of Cardiology* (ESC) SCORE¹ y pacientes sin DM o CI pero con riesgo cardiovascular < 5%. Se realizaron análisis *post-hoc* para evaluar las diferencias en las características y en el tratamiento entre los subgrupos.

RESULTADOS

De los 477 médicos participantes, el 68,8% era de atención primaria y el 31,2%, especialistas (internistas, cardiólogos y endocrinólogos).

Características de los pacientes y nivel de riesgo

Las características basales se resumen en la *tabla 1*. De los 3.710 pacientes, el 98,4% eran caucásicos con mediana de edad de 64,8 años. Hubo un ligero predominio de varones (el 52,7%) y elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Las mujeres (47,2%) eran de mayor edad, con mayor prevalencia de obesidad y síndrome metabólico.

La mayoría (el 71,2%, con mayor frecuencia de varones) tenía un riesgo \geq 5% según el ESC SCORE, presencia de diagnóstico de enfermedad cardiovascular clínica o DM.

Tratamiento

Casi la mitad de los pacientes (45,7%) recibía tratamiento crónico con atorvastatina. La proporción de otras estatinas empleadas se representa en la *figura 1A*. La mayoría recibía una estatina en la franja media de potencia (equivalente a simvastatina 20-40 mg/día) (*fig. 1B*). Con respecto al empleo de otros hipolipemiantes, el uso de ezetimiba se observó en el 17,4%, fibratos en el 3,6%, ácido nicotínico en el 0,1% y resinas en el 0,3%.

Alteraciones lipídicas

Se obtuvieron los parámetros lipídicos de 3.617 pacientes que tenían registrado uno o más parámetros; se obtuvo el perfil lipídico

Tabla 1
Características de los pacientes

Pacientes	3.710
Edad (años) (media \pm DE) ^a	64,8 \pm 10,1
Caucásicos (%)	98,4
Historia familiar de CI prematura (%)	19,9
Fumadores (%)	18,6
Hipertensión (%)	69
PAS (mmHg) (media \pm DE) ^b	134,2 \pm 14,5
PAD (mmHg) (media \pm DE) ^c	78,2 \pm 9,6
Perímetro cintura (cm) (media \pm DE) ^d	98,3 \pm 12,4
IMC (kg/m ²) (media \pm DE)	28,9 \pm 4,5
IMC \geq 30 (kg/m ²) (%)	35,1
Síndrome metabólico (IDF) (%)	61,2
Nivel de riesgo ESC	
Riesgo alto (ECV, diabetes y/o riesgo SCORE \geq 5%) (%)	71,2
ECV (%)	35,7
Diabetes mellitus (%)	39
Riesgo SCORE \geq 5% (%) sin ECV y diabetes	11,3
Riesgo SCORE < 5% (%) sin ECV y diabetes	28,8
Parámetros lipídicos	
cLDL (mg/dl) (media \pm DE) ^e	119,6 \pm 38,6
cHDL (mg/dl) (media \pm DE) ^f	50,2 \pm 15,4
Colesterol total (mg/dl) (media \pm DE) ^g	200,7 \pm 46,3
Triglicéridos (mg/dl) [mediana (RIQ)] ^h	124,6 [98-178]

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC: *European Society of Cardiology*; IDF: *International Diabetes Federation*; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RIQ: intervalo intercuartílico.

^a Datos disponibles en 3.654 pacientes.

^b Datos disponibles en 3.702 pacientes.

^c Datos disponibles en 3.702 pacientes.

^d Datos disponibles en 3.535 pacientes.

^e Datos disponibles en 3.504 pacientes.

^f Datos disponibles en 3.496 pacientes.

^g Datos disponibles en 3.681 pacientes.

^h Datos disponibles en 3.612 pacientes.

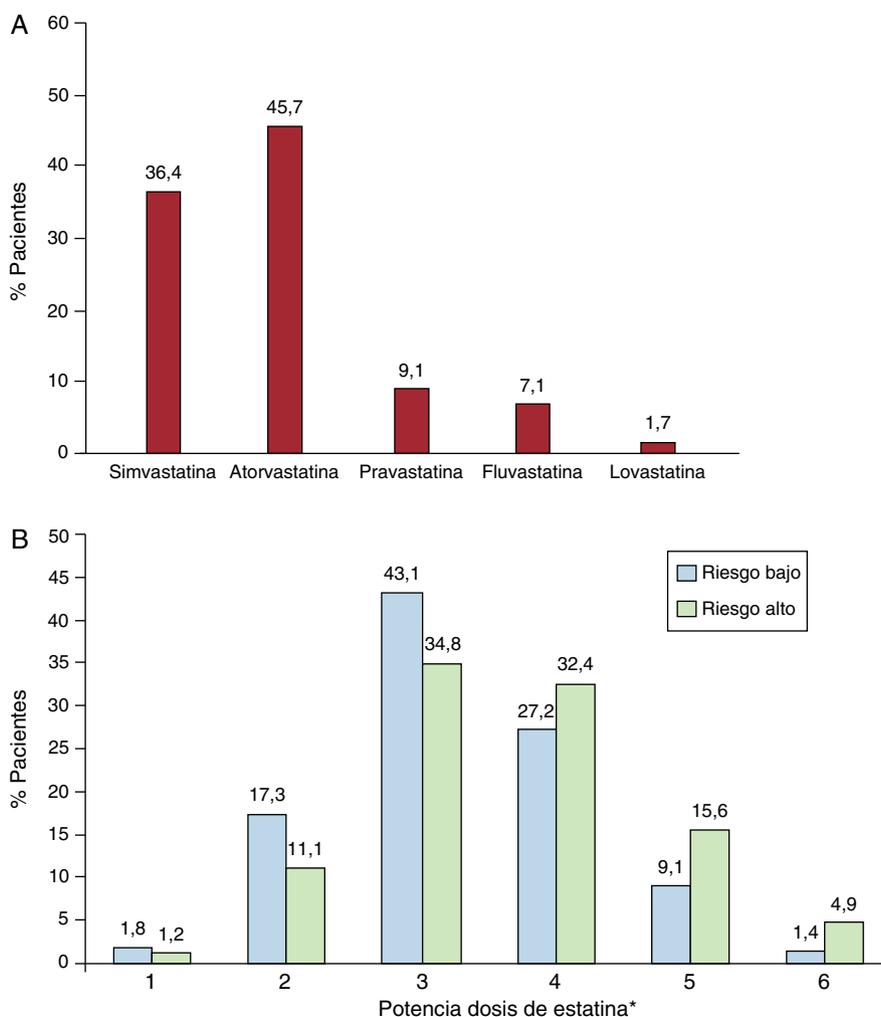


Figura 1. A: porcentaje de pacientes en tratamiento basal con los distintos tipos de estatinas. B: potencia de la dosis de estatina según el riesgo cardiovascular de los pacientes. *Dosis de estatina: potencia 1 es equivalente a simvastatina 5 mg/día; potencia 2, a simvastatina 10 mg/día; potencia 3, a simvastatina 20 mg/día; potencia 4, a simvastatina 40 mg/día; potencia 5, a simvastatina 80 mg/día, y potencia 6, a simvastatina \geq 160 mg/día.

completo de 3.225 de esos pacientes. A pesar del tratamiento con estatinas, el 68% no alcanzaba los objetivos de CT (< 200 mg/dl) y el 63,1%, los de cLDL (< 100 mg/dl en pacientes de alto riesgo y < 120 mg/dl en pacientes con riesgo bajo). Se documentaron TG elevadas (≥ 150 mg/dl) en el 36,8% y cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres) en el 23,2% (tabla 2).

Se observó elevada frecuencia de alteraciones combinadas: el 35,1% del total presentaba dos o tres alteraciones lipídicas simultáneas. El 8,2% tenía alterados los tres parámetros lipídicos (fig. 2A).

Entre los 2.273 pacientes de alto riesgo con perfil lipídico completo, el 78,9% presentaba concentraciones alteradas de alguno de los tres parámetros lipídicos principales. En la figura 2B se resumen las anomalías lipídicas individuales y combinadas de este grupo (alto riesgo con al menos una alteración lipídica). En ese grupo, el cLDL no se encontraba en objetivo en el 61,4%, el cHDL en el 25,3% y los TG estaban elevados en el 37,8%. Respecto a las alteraciones combinadas, cLDL fuera de objetivos, cHDL bajo y/o TG elevados se detectaron en el 30,8%, y cLDL en objetivo, cHDL bajo y/o TG elevados en el 17,6% (fig. 2B).

Al analizar por subgrupos de riesgo, los pacientes con enfermedad cardiovascular presentaban mejores índices de control, excepto para el cHDL, que los diabéticos o aquellos con un ESC SCORE $\geq 5\%$ (tabla 2).

Tanto los diabéticos como aquellos con CI pero sin DM mostraban ausencia de alteraciones lipídicas en el 33,1 y el 48,5%; cLDL fuera de objetivo con concentraciones normales de cHDL y TG en el 49 y el 39,5%; cLDL fuera de objetivo, cHDL bajo y/o TG elevados en el 32,7 y el 21,4%; y cLDL en objetivo y/o cHDL bajo y/o TG elevados se observaron en el 20,2 y el 23% (fig. 3).

Predictores de las alteraciones lipídicas

En el análisis multivariable, identificamos diversas variables que de forma independiente se asociaron con las alteraciones lipídicas (tabla 3). El sexo femenino, el antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura, el tabaquismo, el sedentarismo, el elevado consumo de alcohol y la presión arterial $> 140/90$ mmHg se asociaron de forma independiente con valores de cLDL fuera de objetivos. Por el contrario, el antecedente de CI, la enfermedad cerebrovascular y acudir al especialista se asociaron con mejor control de cLDL y control deficiente de cHDL. El tratamiento con dosis elevadas de estatinas se asoció a mayor control de cifras de cLDL y valores bajos de cHDL. La DM se asoció a peor control de cHDL y TG. La historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, el sedentarismo y el tabaquismo fueron predictores independientes de tener alterados los tres parámetros.

Tabla 2Alteraciones lipídicas (porcentaje de pacientes) según la *European Society of Cardiology* en todos los pacientes

	Pacientes totales n=3.617	Riesgo alto ^a n=2.574	ECV n=1.321	Diabetes sin ECV n=846	ESC-SCORE \geq 5% n=407	ESC-SCORE < 5% n=1.043
CT fuera de objetivo ^b	68	65,5	56,4	70,2	85,3	74,1
cLDL fuera de objetivo ^c	63,1	60,7	51,3	64,7	83,2	68,9
cHDL bajo (< 40 mg/dl [varones] y 50 m/dl [mujeres]) ^d	23,2	25,7	30,9	23,6	13,8	17
TG elevados (> 150 mg/dl) ^e	36,8	38,1	36,1	42,1	36,3	33,7

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC: *European Society of Cardiology*; TG: triglicéridos.

^a Riesgo alto: ECV, diabetes, y/o riesgo ESC-SCORE \geq 5%.

^b CT \geq 200 mg/dl en pacientes con riesgo ESC-SCORE < 5%, y CT \geq 180 mg/dl en pacientes con riesgo ESC-SCORE \geq 5%, diabetes y/o ECV; datos disponibles en 3.594 pacientes.

^c LDL \geq 115 mg/dl en pacientes con riesgo ESC-SCORE < 5%, y LDL \geq 100 mg/dl en pacientes con riesgo ESC-SCORE \geq 5%, diabetes y/o ECV; datos disponibles en 3.420 pacientes.

^d Datos disponibles en 3.346 pacientes.

^e Datos disponibles en 3.525 pacientes.

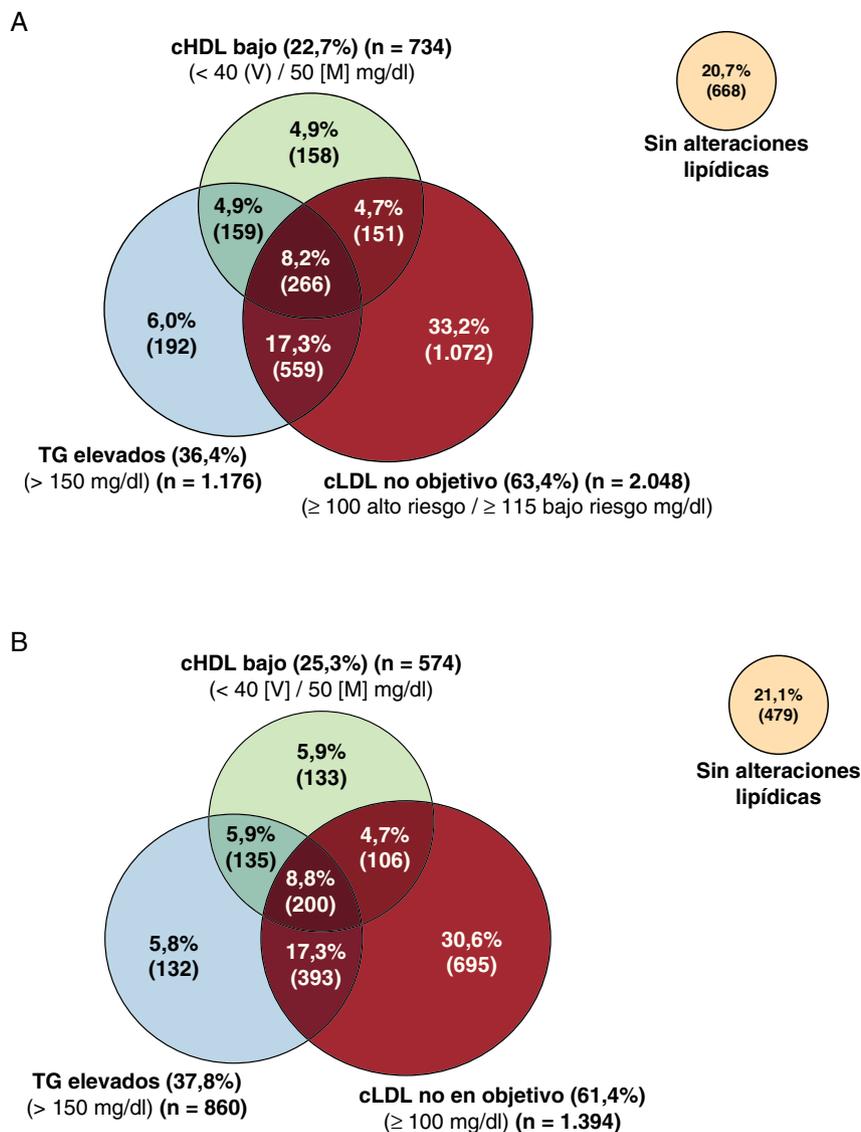
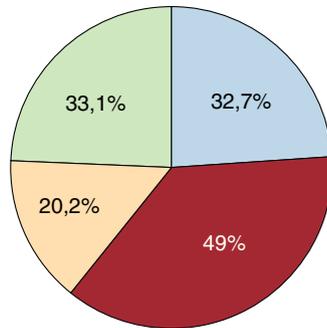


Figura 2. A: alteraciones lipídicas individuales y combinadas en el total de los pacientes españoles incluidos en DYSIS. B: alteraciones lipídicas individuales o combinadas en los pacientes con alto riesgo cardiovascular. Definición de los niveles de riesgo según la guía de prevención cardiovascular de la *European Society of Cardiology*. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; M: mujeres; TG: triglicéridos; V: varones.

Pacientes diabéticos

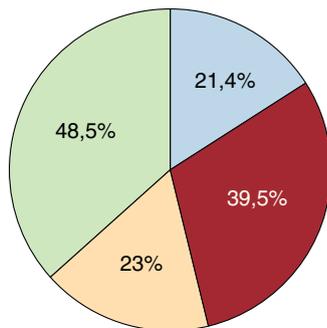
Porcentaje de pacientes con

cLDL no objetivo (≥ 100/115 mg/dl)

- cHDL bajo (< 40/45 mg/dl) y/o TG elevados (> 150 mg/dl)
- cHDL normal (≥ 40/45 mg/dl) y/o TG normales (≤ 150 mg/dl)

cLDL en objetivo (< 100/115 mg/dl)

- cHDL bajo (< 40/45 mg/dl) y/o TG elevados (> 150 mg/dl)
- cHDL normal (≥ 40/45 mg/dl) y/o TG normales (≤ 150 mg/dl)

Pacientes con cardiopatía isquémica sin DM

Porcentaje de pacientes con

cLDL no objetivo (≥ 100/115 mg/dl)

- cHDL bajo (< 40/45 mg/dl) y/o TG elevados (> 150 mg/dl)
- cHDL normal (≥ 40/45 mg/dl) y/o TG normales (≤ 150 mg/dl)

cLDL en objetivo (< 100/115 mg/dl)

- cHDL bajo (< 40/45 mg/dl) y/o TG elevados (> 150 mg/dl)
- cHDL normal (≥ 40/45 mg/dl) y/o TG normales (≤ 150 mg/dl)

Figura 3. Perfil lipídico en pacientes diabéticos y en pacientes con cardiopatía isquémica pero no con diabetes mellitus concomitante. Datos calculados en 1.702 pacientes españoles con el perfil lipídico completo (cLDL, cHDL y TG). cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; TG: triglicéridos.

DISCUSIÓN

Los resultados de este amplio estudio (DYSIS-España) indican que, a pesar del tratamiento con estatinas, sólo una quinta parte de los pacientes logran los valores lipídicos normales o recomendados por las vigentes guías de práctica clínica^{1,10,11}. Además, la gran mayoría de los pacientes en alto riesgo continúan presentando uno o más parámetros de dislipemia.

Aunque en múltiples estudios epidemiológicos transversales se ha analizado la prevalencia de dislipemia en poblaciones con distintos niveles de riesgo cardiovascular^{14,15,18-20}, este es el primer estudio en España que analiza las características de una amplia cohorte de pacientes con riesgo cardiovascular tratados con estatinas. Además, los estudios previos se centran habitualmente en el cLDL, sin un análisis más completo del perfil lipídico. Además de objetivar que una elevada proporción de pacientes no alcanzan los objetivos de cLDL, se observa que una importante proporción de casos tienen cHDL bajo y TG elevados, tanto en presencia como en ausencia de cLDL controlado. Esto enfatiza la importancia de realizar esfuerzos para mejorar el conjunto del perfil lipídico, particularmente en los pacientes con alto riesgo.

En los últimos años, diversos registros han analizado los objetivos lipídicos logrados en la población general y entre los pacientes vistos en atención primaria²¹⁻²⁴. En el US NHANES, de 1.111 pacientes con dislipemia, el 85% se mantenía con valores alterados de cLDL, cHDL, y/o TG; el 36% mostraba más de dos alteraciones lipídicas, mientras que un 42% presentaba valores alterados de cHDL y/o TG con o sin cLDL elevado²⁵.

Mientras la mayoría de los estudios sobre dislipemia se han centrado en el cLDL según las recomendaciones del NCEP ATP III²⁶,

nuestro estudio incluye una perspectiva más amplia y considera también los valores de cHDL, TG y CT.

Nuestros resultados indican que frecuentemente existe más de una alteración de los valores plasmáticos de lípidos; en el grupo total de pacientes españoles, el 35,1% mostraba dos o tres alteraciones simultáneas, y 1 de cada 12 (8,2%) mostraba alterados los tres parámetros. Por otro lado, la presencia de otros factores de riesgo y comorbilidades como la DM y la CI contribuyen a incrementar sustancialmente el riesgo cardiovascular total.

En los pacientes con enfermedad cardiovascular clínica, en particular CI, se logran más frecuentemente los objetivos lipídicos recomendados con relación a los diabéticos sin CI y otros pacientes en alto riesgo cardiovascular (SCORE > 5%). Sin embargo, en los pacientes con alto riesgo incluidos en el estudio, el 78,9% estaba fuera de los objetivos recomendados de cLDL y el 38,9% tenía además el cHDL y/o TG alterados pese al tratamiento hipolipemiente, principalmente con estatinas. Es necesario recordar lo enfatizado por varios autores respecto a la eficacia de la duplicación de dosis de estatinas después del tratamiento con una dosis inicial; esta duplicación aporta sólo un 6% de descenso en los valores de cLDL, con leve o nula acción sobre el cHDL y los TG^{27,28}.

Observamos una elevada prevalencia de cHDL bajo y TG elevados en nuestro estudio. Se ha descrito una asociación recíproca entre las concentraciones plasmáticas de cHDL y la incidencia de CI^{29,30}. En la cohorte PROCAM se confirmó esta asociación incluso tras ajustar por otros factores de riesgo^{31,32}. Aunque diversos estudios han observado una relación lineal entre valores de TG e incidencia de CI, tras un análisis multivariable dicha relación no se mantuvo³¹. Esto podría deberse a la importante

Tabla 3

Predictores independientes para alteraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos en modelos multivariantes de regresión logística^a

	cLDL fuera de objetivo (≥ 100/115 mg/dl)		cHDL bajo (< 40/50 mg/dl)		TG elevados (> 150 mg/dl)		cLDL fuera de objetivo, cHDL bajo y TG elevados	
	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p
Edad ≥ 70 años	NS	NS	0,64 (0,52-0,79)	< 0,0001	0,6 (0,5-0,72)	< 0,0001	0,46 (0,31-0,67)	< 0,0001
Mujer	1,25 (1,03-1,51)	0,0211	NS	NS	0,64 (0,53-0,76)	< 0,0001	NS	NS
Historia familiar de CI prematura	1,32 (1,07-1,63)	0,0109	1,33 (1,06-1,66)	0,0123	1,31 (1,07-1,59)	0,0081	1,51 (1,07-2,12)	0,0179
Fumadores	1,35 (1,07-1,7)	0,0115	NS	NS	1,31 (1,07-1,61)	0,0105	1,77 (1,26-2,49)	0,001
Estilo de vida sedentario	1,24 (1,05-1,47)	0,0122	NS	NS	1,39 (1,18-1,64)	< 0,0001	1,76 (1,28-2,43)	0,0005
Consumo alcohol > 2 unidades/ semana	1,38 (1,14-1,67)	0,0011	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMC ≥ 30 (obesidad)	0,76 (0,64-0,91)	0,0025	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Perímetro cintura > 102 (varones) o > 88 cm (mujeres)	NS	NS	1,27 (1,05-1,54)	0,0144	1,43 (1,2-1,69)	< 0,0001	NS	NS
Hipertensión	0,73 (0,6-0,88)	0,0013	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Diabetes mellitus	NS	NS	1,58 (1,31-1,92)	< 0,0001	1,42 (1,21-1,68)	< 0,0001	1,44 (1,06-1,97)	0,0208
CI	0,59 (0,48-0,72)	< 0,0001	1,56 (1,25-1,93)	< 0,0001	0,81 (0,66-0,98)	0,035	NS	NS
Enfermedad cerebrovascular	0,62 (0,45-0,84)	0,0024	1,54 (1,11-2,14)	0,0094	NS	NS	NS	NS
Insuficiencia cardiaca	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Enfermedad arterial periférica	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
20-40 mg/día equivalente frente a simvastatina 10 mg/día	0,71 (0,56-0,89)	0,0038	1,64 (1,23-2,18)	0,0007	NS	NS	NS	NS
≥ 80 mg/día equivalente frente a simvastatina 10 mg/día	0,42 (0,31-0,57)	< 0,0001	1,77 (1,24-2,53)	0,0018	NS	NS	NS	NS
Ezetimiba	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,52 (0,3-0,89)	0,018
Especialista (cardiólogo/ endocrinólogo/ internista/otro)	0,52 (0,43-0,62)	< 0,0001	1,4 (1,15-1,71)	0,0009	NS	NS	1,4 (1,02-1,92)	0,0388

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; NS: sin significación estadística; OR: *odds ratio*; TG: triglicéridos.

^a Los modelos contienen las siguientes variables: edad, sexo, historia familiar en primer grado de enfermedad cardiovascular prematura, tabaquismo, estilo vida sedentario, consumo de alcohol > 2 unidades/semana, IMC ≥ 30 (obesidad), perímetro de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres, hipertensión, diabetes mellitus, CI, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, presión arterial ≥ 140/90 mmHg (sistólica/diastólica), 20-40 frente a 10 mg/día equivalente simvastatina, ≥ 80 frente a 10 mg/día equivalente simvastatina, ezetimiba y especialidad médica. Se hizo selección retrospectiva ($\alpha = 0,05$).

variabilidad biológica y analítica individual e interindividual³³, así como a la elevada prevalencia de anomalías adicionales en el cHDL y el cLDL⁶. Sin embargo, y de acuerdo con el reciente consenso sobre el manejo de la dislipemia en pacientes con alto riesgo, el tratamiento para elevar el cHDL y reducir los TG es indicación de clase II⁷.

Mediante el análisis multivariable, identificamos numerosas variables asociadas con una o más alteraciones lipídicas. El tabaquismo, el sedentarismo y el incremento del perímetro de cintura se asociaron con pobre control de al menos una de las cuatro anomalías lipídicas analizadas. Aunque la DM se asoció a lograr más frecuentemente cifras objetivo de cLDL, casi dos tercios de los diabéticos no lo alcanzaron. Además, la DM se asoció significativamente a pobre control de cHDL y TG. Estos hallazgos no son infrecuentes en diabéticos tratados con estatinas que presentan valores relativamente bajos de cLDL, pero habitualmente presentan valores anormales de cHDL y TG^{34,35}. Aunque estas alteraciones son características en los diabéticos, estos resultados hacen pensar que no se toman todas las medidas terapéuticas hipolipemiantes necesarias.

En este estudio, el tratamiento por especialistas se asoció a mayor control de cLDL y TG, sobre todo debido al empleo de dosis más elevadas de estatinas y el empleo combinado de ezetimiba. El hecho de que dosis altas de estatinas se asocien a cHDL bajo puede indicar que el médico intenta intensificar el descenso de cLDL para corregir el riesgo atribuible al cHDL bajo, cuyas opciones terapéuticas son más limitadas. En nuestro estudio, las dosis

medias de estatinas, equivalentes a 20-40 mg/día de simvastatina, fueron las más frecuentemente empleadas. Este factor representa un hecho que sin duda influye en los resultados. De los pacientes en alto riesgo, más del 50% fueron tratados con dosis equivalentes a 40 u 80 mg/día de simvastatina. A pesar de ello, España presenta, dentro del estudio internacional DYSIS, un control más deficiente del cLDL en comparación con los valores medios globales obtenidos del conjunto de los países incluidos¹⁶.

En el reciente *2L Registry*, que incluyó a pacientes hospitalizados por CI y equivalentes de riesgo, la dosis media inicial de simvastatina empleada fue de 25 mg/día y de 31 mg/día al alta. El empleo de ezetimiba combinado con estatinas en nuestro estudio fue del 14,7%, frente al 13% en el *2L Registry* en la visita basal³⁶.

Observamos una elevada prevalencia de alteraciones en los valores de cHDL y TG con independencia de los de cLDL en este grupo de pacientes tratados con estatinas. Se observan datos similares en un análisis recientes del NHANES, en el que el uso de terapias dirigidas al cHDL y los TG fue < 12%²⁵.

En cuatro estudios previos se analizaron los determinantes del control lipídico en la práctica clínica, todos centrados en los objetivos de cLDL. En el registro *Vascular Protection and the Guidelines Oriented Approach to Lipid Lowering*³⁷, que incluyó a pacientes ambulatorios en alto riesgo, los factores que se asociaron con éxito terapéutico fueron mayor edad, DM, CI, angioplastia o cirugía coronaria previa y estatinas. Estos resultados concuerdan con los publicados por otros estudios³⁸⁻⁴⁰.

El estudio DYSIS-España presenta diversas limitaciones y fortalezas. Es un estudio observacional y transversal que incluyó los datos de pacientes consecutivos de 477 médicos. Así, tenemos una visión más representativa de la práctica clínica habitual. Sin embargo, los médicos participantes se encuentran particularmente motivados y con mayor conocimiento sobre el tratamiento hipolipemiente, y esto puede traducirse en mayor grado de cumplimiento de las directrices recomendadas. Al igual que en otras indicaciones, no puede excluirse que los datos de los pacientes que rechazaron participar pudieran afectar nuestros resultados. Además, otras variables podrían ser predictores válidos de lograr los objetivos lipídicos. El presente registro no tiene en cuenta posibles modificaciones de la terapia hipolipemiente; además, el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes suele ser menor en la «vida real».

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes tratados con estatinas en España, especialmente aquellos con alto riesgo cardiovascular, no alcanzan los objetivos lipídicos recomendados y/o presentan una elevada frecuencia de valores alterados de cHDL y TG. Los resultados del estudio DYSIS-España muestran la existencia de importantes diferencias entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica, así como la necesidad de un manejo más intensivo e integral de la dislipemia en los pacientes en alto riesgo. En particular, en prevención secundaria y en diabéticos, la terapéutica no debería concentrarse sólo en lograr los objetivos de CT y cLDL, sino también en los valores adecuados de TG y cHDL para lograr la máxima reducción del riesgo.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado por Merck & Co. Inc.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Gustavo Vitale es empleado de Merck, Sharp and Dohme en España y los autores del presente artículo han colaborado como asesores científicos de esta compañía.

BIBLIOGRAFÍA

- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
- Cordero A, Bertomeu V, Mazón P, Quiles J, Aznar J, Bueno H. Differences in medical treatment of chronic coronary heart disease patients according to medical specialities. *Cardiovasc Ther*. 2009;27:173-80.
- Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-40.
- Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2003;108:1541-5.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avenzum A, Lanan F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- Medrano MJ, Pastor R, Boix R, Del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1250-6.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1512-15124.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- Lee JMS, Choudhury RP. Prospects for atherosclerosis regression through increase in high-density lipoprotein and other emerging therapeutic targets. *Heart*. 2007;93:559-64.
- Expert Panel on Detection 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). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- 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) Final Report. *Circulation*. 2002;106:3143.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
- Turner RC, Mills H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS). *BMJ*. 1998;316:823-8.
- Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Listerri JL, Martí-Canales JC, Aznar J, et al. Prevalence of low HDL cholesterol, and relationship between serum HDL and cardiovascular disease in elderly Spanish population: the PREV-ICTUS Study. *Int J Clin Prac*. 2009;63:71-81.
- González-Juanatey JR, Grigorian L, Jui MA, Sánchez M, Rodríguez E, Dopico J, et al. Impacto pronóstico de la localización de la enfermedad aterosclerótica previa en pacientes diabéticos. Estudio Barbanza-Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1168-77.
- Gitt AK, Kastelein JP. High prevalence of dyslipidemia in 18,574 patients treated with statins in Europe and Canada: Results of the dyslipidemia international study. *Eur Heart J*. 2009;30 Suppl1:303.
- Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ. How to best define the metabolic syndrome. *Ann Med*. 2006;38:34-41.
- Grant RW, Meigs JB. Prevalence and treatment of low HDL cholesterol among primary care patients with type 2 diabetes: an unmet challenge for cardiovascular risk reduction. *Diabetes Care*. 2007;30:479-84.
- Goff Jr DC, Bertoni AG, Kramer H, Bonds D, Blumenthal RS, Tsai MY, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation*. 2006;113:647-56.
- Daly CA, Clemens F, López-Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J*. 2006;27:1298-304.
- Nichols GA, Nag S, Chan W. Intensity of lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment among the elderly before and after the 2004 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update. *Am Heart J*. 2007;154:554-60.
- Assmann G, Benecke H, Neiss A, Cullen P, Schulte H, Bestehorn K. Gap between guidelines and practice: attainment of treatment targets in patients with primary hypercholesterolemia starting statin therapy. Results of the 4E-Registry (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events Including Physicians' Experience and Evaluation). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:776-83.
- Persell SD, Lloyd-Jones DM, Baker DW. Implications of changing national cholesterol education program goals for the treatment and control of hypercholesterolemia. *J Gen Intern Med*. 2006;21:171-6.
- Ose L, Skjeldstad FE, Bakken IJ, Levorsen A, Alemas EA, Yin DD, et al. Lipid management and cholesterol goal attainment in Norway. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6:121-8.
- Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J*. 2008;156:112-9.
- NCEP-ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf>
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582-7.
- Leitersdorf E. Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid lowering management. *Eur Heart J Suppl*. 2001;3 Suppl E:E17-23.
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density sub-fractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104:1108-13.
- Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1991;325:373-81.
- Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol*. 1992;70:733-7.
- Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM

- experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124:S11–20.
33. Wild S, Byrne CD. Time to rethink high-density lipoprotein? *Heart*. 2008;94:692–4.
 34. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;109:42–6.
 35. Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas RH. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2007;100:1499–501.
 36. Gitt AK, Juenger C, Jannowitz C, Karmann B, Senges J, Bestehorn K. Guideline-oriented ambulatory lipid-lowering therapy of patients at high risk for cardiovascular events by cardiologists in clinical practice: the 2L cardio registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:438–44.
 37. Yan AT, Yan RT, Tan M, Hackam DG, Leblanc KL, Kertland H, et al. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med*. 2006;119:676–83.
 38. 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;160:459–67.
 39. Mosca L, Merz NB, Blumenthal RS, Cziraky MJ, Fabunmi RP, Sarawate C, et al. Opportunity for intervention to achieve American Heart Association guidelines for optimal lipid levels in high-risk women in a managed care setting. *Circulation*. 2005;111:488–93.
 40. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, Deedwania PC, McKenney JM, Fonarow GC, et al. Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol*. 2005;96:556–63.