



Reducción de niveles lipídicos con estatinas y su efecto sobre la presencia de eventos adversos cardiovasculares 2017-2018

Reduction of lipid levels with statins and its effect on the presence of cardiovascular adverse events 2017-2018

Yanela Y. Ortega Torres, Nurys B. Armas Rojas, José Ramón Llanes Echevarría, Javier Peñafiel Chávez, Alexander Valdés Martín, Ana Margarita Jerez Castro, Julio Oscar Cabrera Rego

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba

Correspondencia: Dra. Yanela Y Ortega Torres. Email: yaneortega@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La reducción de colesterol con estatinas previene eventos cardiovasculares.

Objetivos: Determinar la reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con estatinas y su efecto sobre la presencia de eventos adversos cardiovasculares.

Metodología: Estudio descriptivo, ambispectivo. Universo: 827 pacientes con indicación de estatinas que acudieron al seguimiento a los seis meses de iniciado tratamiento. Muestra: 181 pacientes.

Variabes: Edad, sexo, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, reducción de colesterol total, de colesterol LDL y de triglicéridos, evento adverso cardiovascular.

Resultados: El 89,5 % de los pacientes alcanzó la reducción en los niveles de LDL-C, seguido en orden de frecuencia por el colesterol total (se redujo en un 50% en el 69,1 % de los pacientes), mientras que los triglicéridos presentaron menor reducción, con un 45,9 %. Los eventos adversos fueron 1,32 veces mayores en aquellos sujetos en los cuales no se logró reducción del colesterol total y 2,01 veces mayor en aquellos que no tuvieron reducción del LDL-C. La reducción en los triglicéridos fue mayor en el grupo con eventos adversos (58,5 % contra el 51,7 %) (las diferencias no fueron significativas).

Conclusiones: Los niveles de colesterol total, triglicéridos y de LDL-C, a los seis meses de finalizado el tratamiento con estatinas se redujo de manera significativa con respecto al inicio del tratamiento. La reducción del colesterol total y el LDL-C tuvo un efecto protector en la aparición de eventos adversos.

Palabras Claves: Niveles lipídicos, estatinas, eventos adversos cardiovasculares.

SUMMARY

Introduction: The reduction of cholesterol with statins prevents cardiovascular events.

Objectives: To determine the reduction of cholesterol linked to low density lipoproteins with statins and its effect on the presence of adverse cardiovascular events.

Methodology: Descriptive, ambispective study. Universe: 827 patients with indication of statins who attended the follow-up six months after starting treatment. Sample: 181 patients.

Variables: Age, sex, total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, reduction of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides, adverse cardiovascular event.

Results: 89.5% of patients achieved a reduction in LDL-C levels, followed in order of frequency by total cholesterol (it was reduced by 50% in 69.1% of patients), while the triglycerides showed lower reduction, with 45.9%. Adverse events were 1.32 times higher in those subjects in whom total cholesterol was not reduced and 2.01 times higher in those who did not have LDL-C reduction. The reduction in triglycerides was higher in the group with adverse events (58.5% versus 51.7%) (the differences were not significant).

Conclusions: The levels of total cholesterol, triglycerides and LDL-C, six months after the end of the treatment with statins, were significantly reduced with respect to the start of treatment. The reduction of total cholesterol and LDL-C had a protective effect in the appearance of adverse events.

Key words: Lipid levels, statins, cardiovascular adverse events.



Introducción

La prevalencia de las hiperlipidemias (HLP) es elevada y en la práctica clínica habitual uno de cada cuatro pacientes es portador de alguna de ellas. ⁽¹⁾

Los valores séricos elevados de lipoproteínas de baja densidad y valores reducidos de lipoproteínas de alta densidad son factores importantes para el riesgo de enfermedades cardiacas como son el infarto al miocardio, los accidentes cerebrovasculares entre otras. ^(2, 3)

Las HLP por su elevada prevalencia, pueden aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad, convirtiéndose en un problema de salud en el mundo; así mismo, aumentan el riesgo de aterosclerosis porque favorecen el depósito de los lípidos en las paredes arteriales con la aparición de placas de ateromas. En adición a lo anterior, las concentraciones elevadas de colesterol total o de colesterol de baja densidad (cLDL) en la sangre se asocian con un alto riesgo de morbilidad coronaria, especialmente en hombres. Así, un incremento de al menos, 1% en las cifras del colesterol aumenta en 0.023 la probabilidad de enfermedad coronaria. ⁽⁴⁾

Las modificaciones en el estilo de vida de los pacientes con hiperlipidemia constituyen una medida fundamental para la mejora del perfil lipídico y la reducción del riesgo cardiovascular; pero todos los estudios sobre prevención cardiovascular plantean que para

lograr una reducción óptima se debe utilizar el tratamiento farmacológico hipolipemiente en el momento del diagnóstico si no se han conseguido los objetivos terapéuticos con solo cambios de estilos de vida. ⁽⁵⁾ Sin embargo, una pregunta clínicamente relevante que se plantea es ¿cuál es la reducción de las LDL que se alcanza con un tratamiento con estatinas? Las estatinas constituyen el tratamiento de elección en la hiperlipidemia, porque son los fármacos con más evidencia científica en cuanto a la prevención cardiovascular. Reduce los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular entre el 30 y el 50%. ⁽⁶⁾

Por otra parte no encontramos estudios en Cuba que evalúen la reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad alcanzable con el tratamiento con estatinas, por lo que nos propusimos determinar la reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad alcanzable con estatinas y su efecto sobre la presencia de eventos adversos cardiovasculares.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, ambispectivo, en pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia atendidos en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV) en el periodo comprendido entre enero de 2010 y

diciembre de 2017. Se determinó por un método no probabilístico por conveniencia y quedó conformado por todos los pacientes con diagnóstico de laboratorio de hiperlipidemia atendidos en el lugar y periodo antes mencionado.

Universo Pacientes con diagnóstico de dislipidemia con indicación de estatinas a los seis meses de iniciado el tratamiento.

Muestra: 181 pacientes con diagnóstico de dislipidemia con indicación de estatinas a los seis meses de iniciado el tratamiento seleccionados al azar utilizando para ello una tabla de números aleatorios. **Técnicas y procedimientos:**

Técnicas de obtención de la información. Las fuentes de información fueron la base de datos del ICCCV donde se incluyen todos los pacientes atendidos en la institución. Las variables recogidas se incluyeron en una planilla de recolección de datos en la cual se archivó toda la información general relacionada con el estudio: Planilla de recolección de datos de los pacientes incluidos. El investigador principal fue el responsable del llenado de la documentación a lo largo de todo el estudio, con el máximo de calidad y fidelidad de la información. *Técnicas de procesamiento y análisis de la información:* Para resumir la información del estudio se utilizaron estadígrafos descriptivos como la media aritmética y la desviación estándar para las

variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se calcularon los porcentajes de cada grupo y se realizaron gráficos de pastel y de barras múltiples o compuestas. Se estimaron las proporciones de respuestas al final del tratamiento y se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado para contrastar la hipótesis de diferencia entre los grupos. El nivel de significación que se utilizó fue del 5% ($\alpha=0.05$).

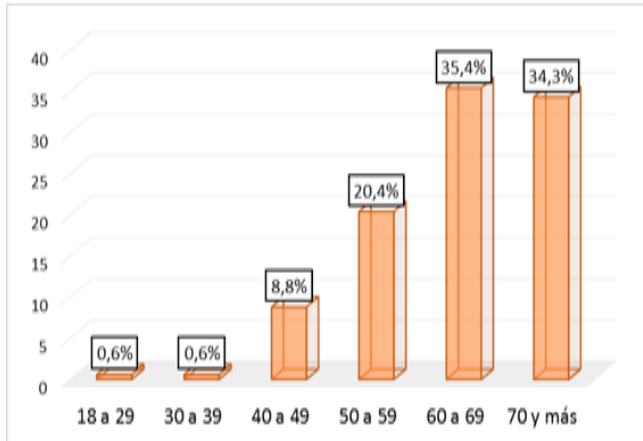
Procedimientos: Las historias clínicas, se almacenaron en el archivo del Departamento. Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en formato Excel de la Microsoft Office versión XP, la que fue posteriormente exportada al sistema SPSS versión 20.0 para su análisis. Se expusieron los resultados y se procedió a compararlos con la literatura existente: ensayos clínicos o estudios descriptivos o de otro tipo publicados. Se discutieron los hallazgos en base a los objetivos planteados.

Limitaciones: No se descarta totalmente la presencia del sesgo de selección, los pacientes incluidos en este estudio no se les calculó el nivel de riesgo cardiovascular.

Resultados: Caracterización de la población en estudio según variables demográficas, epidemiológicas y clínicas. En el gráfico 1 se observa que los grupos de edad más frecuente fue el de 60 a 69 años de edad

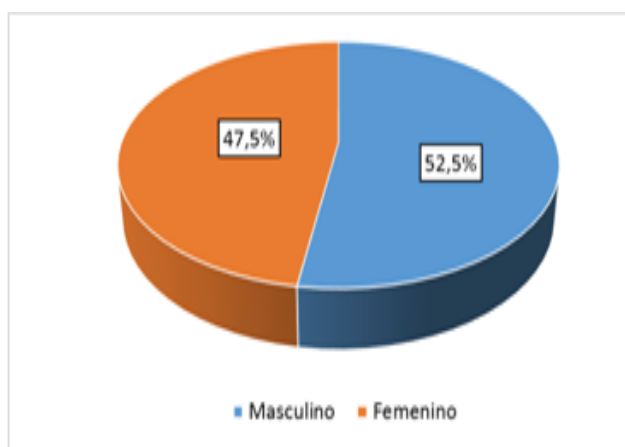
con un 35,4 % y el de 70 años y más con el 34,3 %. Le siguió en orden de frecuencia el grupo de 50 a 59 años con el 20,4%.

Gráfico 1. Distribución de los pacientes según grupos de edad.



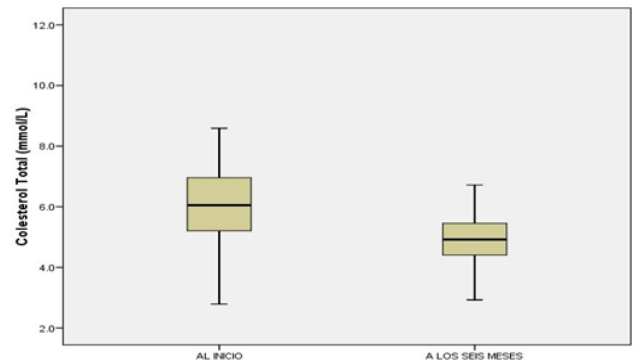
De los pacientes incluidos 95 eran hombres para un 52,5 % y 86 eran mujeres para el 47,5 % restante (gráfico 2). La relación hombre: mujer fue de 1,1: 1.

Gráfico 2. Distribución de los pacientes según sexo.



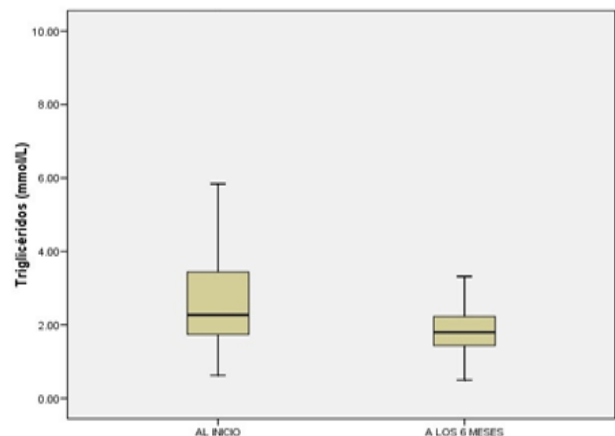
Los niveles de colesterol total al inicio del tratamiento se redujeron de manera significativa a los seis meses de finalizado el mismo ($6,12 \pm 1,42$ frente a $4,95 \pm 0,92$ mmol/L, $p < 0,001$). Ver gráfico 3.

Gráfico 3. Niveles de colesterol total al inicio del estudio y a los seis meses de tratamiento.

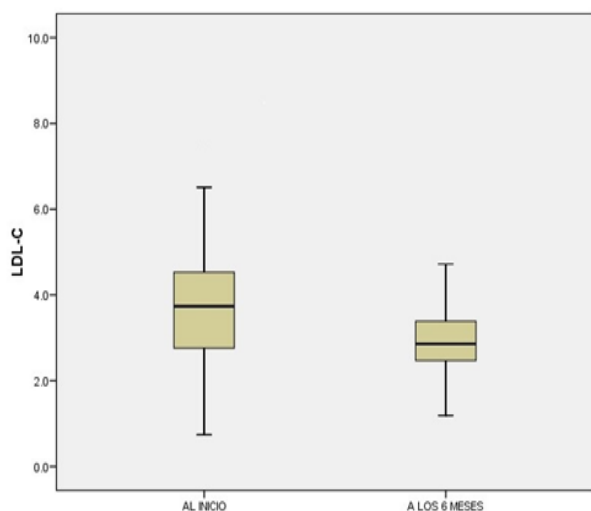


El gráfico 4 muestra que los niveles de triglicéridos al inicio del tratamiento se redujeron de manera significativa a los seis meses de finalizado el mismo ($2,96 \pm 2,1$ frente a $1,92 \pm 0,83$ mmol/L, $p < 0,001$).

Gráfico 4. Niveles de triglicéridos al inicio del estudio y a los seis meses de tratamiento.

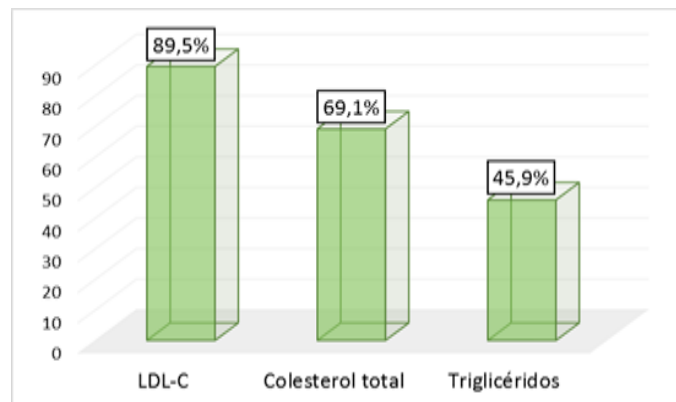


En el gráfico 5 podemos observar que los niveles de LDL-C al inicio del tratamiento se redujeron de manera significativa a los seis meses de finalizado el mismo ($3,77 \pm 1,35$ frente a $2,96 \pm 0,89$ mmol/L, $p < 0,001$).



El 89,5 % de los pacientes alcanzó la reducción en los niveles de LDL-C, seguido en orden de frecuencia por el colesterol total que se redujo en un 50% por el 69,1 % de los pacientes, mientras que los triglicéridos fueron el parámetro lipídico que menor porcentaje de pacientes presentó reducción, con un 45,9 %. Ver gráfico 6.

Gráfico 6. Pacientes que alcanzaron máxima reducción del colesterol total, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad a los seis meses de tratamiento.



En la tabla 1 se observa que el porcentaje de pacientes que no alcanzaron una reducción del colesterol total fue significativamente mayor en el grupo con eventos adversos (38,5 % frente a 26,7 %). La probabilidad de eventos adversos fue 1,32 veces mayor en aquellos que no tuvieron reducción del colesterol total.

Tabla 1. Eventos adversos cardiovasculares según máxima reducción del colesterol total.

Máxima reducción del CT	Eventos adversos		RR(IC 95%)
	Si n=65	No n=116	
No	25 (38,5 %)	31 (26,7 %)	1,32 (1,07-1,62)
Si	40 (61,5 %)	85 (73,3 %)	0,56 (0,33-0,94)

$X^2 = 5,680$; $p = 0,012$

En la tabla 2 se observa que el porcentaje de pacientes que no alcanzaron una reducción del LDL-C fue significativamente mayor en el grupo con eventos adversos (15,4 % frente a 7,8 %). La probabilidad de eventos adversos fue 2,01 veces mayor en aquellos que no tuvieron reducción del LDL-C.

Tabla 2. Eventos adversos cardiovasculares según máxima reducción de la lipoproteína de baja densidad.

Máxima reducción de LDL-C	Eventos adversos		RR (IC 95%)
	Si n=65	No n=116	
No	10 (15,4 %)	9 (7,8 %)	2,01 (1,09-3,72)
Si	55 (84,6 %)	107 (92,2 %)	0,64 (0,43-0,95)

$X^2 = 5,003$; $p = 0,019$

El porcentaje de pacientes que no alcanzó la reducción en los triglicéridos fue mayor en el grupo con eventos adversos (58,5 % frente a 51,7 %), aunque esas diferencias no llegaron a ser significativas. Ver tabla 3.

Tabla 3. Eventos adversos cardiovasculares según máxima reducción de los triglicéridos.

Máxima reducción de triglicéridos	Eventos adversos		RR (IC 95%)
	Si n=65	No n=116	
No	38 (58,5 %)	51 (51,7 %)	1,17 (0,87-1,57)
Si	27 (41,5 %)	56 (48,3 %)	0,71 (0,33-1,55)

$X^2 = 0,849$; $p = 0,256$

Discusión: En este estudio se encontró un predominio de los pacientes con edad mayor de 60 años, mientras que la proporción entre ambos sexos fue bastante similar, como era de esperar ya los pacientes estudiados pertenecen a la consulta de evaluación de nivel de lípidos en pacientes del ICCCV.

En un meta-análisis realizado en el 2007 ⁽⁷⁾ que incluyó 27 largos estudios prospectivos, con 10000 nuevos casos de enfermedad arterial coronaria y 260.000 participantes, encontró una probabilidad de síndrome coronario agudo 1,7 veces mayor en los pacientes con niveles más altos de triglicéridos. Igualmente, durante un seguimiento medio de 10,5 años a 14000 hombres con edad entre 26-45 años, ⁽⁸⁾ aquellos con niveles más elevados de triglicéridos al inicio del seguimiento tuvieron un riesgo 4,1 veces mayor de eventos coronarios agudos, al igual que los pacientes con incremento en las cifras de triglicéridos en una segunda medición, respecto a valores iniciales. La hipertrigliceridemia también se relaciona con un incremento de la mortalidad en pacientes con enfermedad arterial conocida. ⁽⁹⁾

En el presente estudio se demostró una reducción significativa para todos los parámetros lipídicos a los seis meses de tratamiento con atorvastatina. Esta reducción fue mayor para el LDL-C y el colesterol total, mientras que solo aproximadamente la mitad de los pacientes pudo alcanzar una reducción

en los niveles de triglicéridos respecto a valores basales. Este resultado es importante, si se tiene en cuenta que la evidencia actualmente disponible procedente de metanálisis indica que el beneficio clínico no depende del tipo de estatina, sino del grado de reducción del LDL-C. Por lo tanto, el tipo de estatina que se use debe reflejar el objetivo de LDL-C que se espera alcanzar en un paciente determinado. ⁽¹⁰⁾

Una revisión sistemática y metanálisis ⁽¹¹⁾ sobre la equivalencia terapéutica de las estatinas, demostró el mayor porcentaje de reducción del LDL-C para la Atorvastatina y la Rosuvastatina. En el presente estudio se demostró que la reducción alcanzada en el LDL-C y el colesterol total, se relacionaron con una probabilidad significativamente menor de eventos cardiacos adversos. La reducción en los triglicéridos no mostró diferencias significativas, y probablemente esto se deba a que los triglicéridos fue el parámetro lipídico con menos porcentaje de pacientes con reducción. En el análisis a gran escala de datos del *Cholesterol Treatment Trialists* se incluyeron a más de 170.000 participantes y 26 ensayos clínicos aleatorizados sobre estatinas. ⁽¹²⁾ Los resultados de este análisis indican un 10% de reducción proporcional en la mortalidad por cualquier causa y un 20% de reducción proporcional en la muerte por enfermedad coronaria por cada 1,0 mmol/l (40

mg/dl) de reducción del LDL-C. El riesgo de eventos coronarios mayores se redujo en un 23% y el riesgo de ACV, en un 17% por cada 1 mmol/l (40 mg/dl) de reducción del LDL-C. Los beneficios fueron similares en todos los subgrupos examinados; en general, fueron significativos en el primer año y aumentaron aún más en los años siguientes. Para los pacientes que tomaban estatinas, no hubo mayor riesgo de ninguna causa de muerte no cardiovascular, incluido el cáncer.

En otro análisis que incluyó 19 estudios con diferentes estatinas, ⁽¹³⁾ por cada 1 mmol/l (40 mg/dl) de reducción del LDL-C, la mortalidad por cualquier causa se redujo en un 14%; los eventos cardiovasculares, en un 27%; los eventos coronarios mortales y no mortales, en un 27%, y los ACV, en un 22%. La reducción del riesgo relativo en prevención primaria es aproximadamente la misma que la observada en prevención secundaria.

Si bien el empleo de estatinas como la Fluvastatina ⁽¹⁴⁾ y la Pravastatina ⁽¹⁵⁾ mostraron una reducción significativa del objetivo primario (mortalidad, infarto y angina). De sumo interés es el metanálisis de Navarese et al, ⁽¹⁶⁾ que pone de relieve la importancia no solo de administrar estatinas a los pacientes con SCA sometidos a intervencionismo coronario (a los 30 días y frente a placebo, la tasa de IAM con estatinas descendía significativamente (OR = 0,67; IC



95%, 0,53-0,84), con tendencia a menor mortalidad), sino también el momento de administración de la estatina, dado que si esta se administraba antes del procedimiento, la OR descendía a 0,38 (IC 95%, 0,24-0,59; $p < 0,0001$), mientras que la diferencia no era significativa si se administraba tras el intervencionismo ($p = 0,28$).

Otros estudios y metanálisis ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ han demostrado de manera consistente una reducción significativa de la mortalidad de causa cardiovascular y por todas las causas, infarto y accidente cerebrovascular, con la reducción del LDL-C con el empleo de estatinas.

Conclusiones: El empleo de atorvastatina durante un periodo de seis meses se relacionó con una disminución del LDL-C, el colesterol total y los triglicéridos. La reducción del colesterol total y el LDL-C tuvo un efecto protector en la aparición de eventos adversos.

Referencias bibliográficas

1. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio Hispalipid. *MedClin (Barc)*. 2006; 127:331-4.
2. Bennett C, et al. Tratado de Medicina Interna de Cecil. Mc Graw-Hill Interamericana, 23 ed. Tomo 2. México, 2016. pp. 1248-59.
3. Katzung, G, et al. Farmacología Básica y Clínica. Editorial El Manual Moderno, 11 ed. México, 2015. pp. 564.
4. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2015; 27:301-8.
5. Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2015; 41:24-33.
6. Masson W, Lobo M, Huerín M, Molinero G, Manente D, Pángaro M, et al. Estratificación del riesgo cardiovascular con diferentes puntajes de riesgo en prevención primaria y sus implicaciones en la indicación de estatinas. *Revista argentina de cardiología*. 2014; 82:480-6.
7. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Johnson SL, Seeger JD, Jacobson TA. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglycerides levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2012; 6:450-61.
8. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115:450.
9. Murad M, Hazem A, Coto-Iglesias F, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2012; 12:2.
10. Nelson D, Cox M, et al. Lehninger Principios de Bioquímica. Ediciones Omega 5ª Edición. España 2016. pp. 363-387, 598-620.
11. Liem AH, Van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2002; 23:1931-7
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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

13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380:581-90.

14. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J*. 2004; 148:e2.

15. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized trial. *JAMA*. 2001; 285:1711-8

16. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic

equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35:139-51.

17. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *JACC*. 2014; 63: 682-90.

18. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *JACC*. 2014; 64(5).

19. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, Feldman BS, Hoshen M, Bitterman H, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Levels and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Taking Statin Treatment. *JAMA internal medicine*. 2016; 176:1105-13.

Recibido: 15-11-2018

Aceptado: 29-11-2018

