

# Objetivos del tratamiento hipolipemiante en pacientes con alto riesgo y muy alto riesgo cardiovascular: ¿un reto posible?

A. Gómez-Belda<sup>a</sup>, E. Rodilla<sup>a</sup>, C. González<sup>b</sup>, J. A. Costa<sup>a</sup>, B. Serra<sup>a</sup> y J. M. Pascual  
 Unidades de <sup>a</sup>Hipertensión y Riesgo Vascular y <sup>b</sup>Medicina Preventiva. Servicio de Medicina Interna.  
 Hospital de Sagunto. Valencia.

**Fundamento y objetivo.** Las últimas modificaciones del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) indican unos objetivos terapéuticos de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) más bajos en los pacientes de muy alto riesgo vascular. El objetivo de nuestro estudio es establecer el grado de cumplimiento de los objetivos terapéuticos definidos por estas modificaciones.

**Pacientes y métodos.** Estudio descriptivo transversal. Se calculó el c-LDL de cada paciente y se definieron los valores considerados objetivos terapéuticos acordes con su riesgo coronario, siguiendo las últimas modificaciones del *NCEP-Adult Treatment Program III* (ATP III).

**Resultados.** Se estudió a 836 pacientes, 624 (75%) pertenecían al grupo de alto riesgo (AR) y 211 (25%) al de muy alto riesgo (MAR). El 45% de AR y el 67% de MAR recibían tratamiento con estatinas ( $p < 0,001$ ), pero sólo el 38% de AR y el 15% de MAR conseguían los objetivos de c-LDL ( $< 100$  mg/dl y  $< 70$  mg/dl, respectivamente) ( $p < 0,001$ ). Se calculó el porcentaje de pacientes que cumpliría los objetivos terapéuticos con dosis máximas recomendadas de estatinas más otro fármaco hipolipemiante asociado: el 31% de AR y el 51% de MAR nunca cumplirían los objetivos terapéuticos.

**Conclusiones.** Sólo el 15% de los pacientes con MAR consiguen el objetivo terapéutico propuesto por las últimas modificaciones del *NCEP-ATP III*. Aunque se optimizase al máximo el tratamiento hipolipemiante disponible, menos de la mitad de estos pacientes conseguirían el nuevo objetivo terapéutico (c-LDL  $< 70$  mg/dl).

Lipid lowering goals in high risk and very high cardiovascular risk patients: a reasonable challenge? **Objective.** The last modifications of the *National Cholesterol Education Program* (NCEP) indicate some lower therapeutic targets of low density protein cholesterol (LDL-c) in patients with very high vascular risk. Our study aims to establish the degree of compliance of the therapeutic targets defined by these modifications.

**Patients and method.** Descriptive and cross sectional study of patients from a cardiovascular clinic. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was calculated and targets were established according the new update of *NCEP-ATP III*.

**Results.** 836 patients, 625 (75%) with HR and 211(25%) with VHR were studied 45% of HR and 67% of VHR were receiving treatment with statins ( $p < 0.001$ ) but only 38% of HR and 15% of VHR achieved target LDL-c levels. The percentage of patients who could achieve LDL-goals using the maximum approved dose of the statins plus other lipid lowering drug was calculated: The 31% of HR and 51% of VHR were unable to achieve the LDL-c targets.

**Conclusions.** Only 15% of very high risk patients achieve target levels of LDL-c according to the new *NCEP-ATP III* recommendations. Even using maximum dose of statins in combination with other lipid lowering drugs, less than half of the patients will be able to achieve LDL-c goal ( $< 70$  mg/dl).

**KEY WORDS:** cardiovascular risk, LDL-c goal, statins, combination therapy.

**PALABRAS CLAVE:** objetivos c-LDL, estatinas, alto riesgo, tratamiento combinado.

Gómez-Belda A, Rodilla E, González C, Costa JA, Serra B, Pascual JM. Objetivos del tratamiento hipolipemiante en pacientes con alto riesgo y muy alto riesgo cardiovascular: ¿un reto posible? *Rev Clin Esp.* 2006;206(9):417-21.

Correspondencia: J. M. Pascual.  
 Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.  
 Servicio de Medicina Interna.  
 Hospital de Sagunto.  
 Avda. Ramón y Cajal, s/n.  
 46520 Puerto de Sagunto. Valencia.  
 Correo electrónico: pascual\_jma@gva.es

Aceptado para su publicación el 8 de mayo de 2006.

## Introducción

La dislipemia<sup>1,2</sup> es un factor de riesgo importante para la cardiopatía isquémica y existen múltiples ensayos clínicos que demuestran que reduciendo los valores de colesterol, especialmente el ligado a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), se reduce el riesgo de complicaciones coronarias<sup>3-7</sup>. Basándose

en estos datos epidemiológicos y ensayos clínicos, el *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)<sup>8</sup> propuso un algoritmo terapéutico que aconseja reducir los valores de c-LDL acorde con el riesgo coronario (RC) del sujeto.

Desde la publicación del NCEP-ATP III se han publicado otros ensayos clínicos<sup>9,10</sup> que aportan nuevos datos que pueden tener implicaciones importantes en el manejo de pacientes con dislipemia, sobre todo en los pacientes de alto riesgo<sup>11</sup>. Así, aunque el objetivo de tratamiento en los pacientes de alto riesgo según el NCEP-ATP III es un valor de c-LDL menor de 100 mg/dl, habría que considerar como nuevo objetivo terapéutico un valor de c-LDL menor de 70 mg/dl en algunos pacientes con riesgo muy elevado<sup>11</sup>, en los que existen evidencias beneficiosas del tratamiento basado en ensayos clínicos. Además, cuando un paciente de alto riesgo tiene valores de triglicéridos (TG) altos o de colesterol ligado a proteínas de alta densidad (c-HDL) bajos, debe valorarse la utilización de tratamiento combinado con fibrato, resinas o ezetimibe<sup>11</sup>.

Sin embargo, a pesar del desarrollo de múltiples fármacos para el tratamiento de las dislipemias y la difusión de guías terapéuticas para el manejo de los trastornos lipídicos, la dislipemia tiende a infratratarse en la mayoría de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, incluso en pacientes de alto RC<sup>12-14</sup>. No tenemos datos en nuestro medio del grado de seguimiento de las últimas modificaciones del NCEP-ATP III en pacientes de alto riesgo. El objetivo del presente estudio ha sido valorar si en pacientes con alto riesgo y muy alto RC se cumplen los nuevos objetivos terapéuticos, si se pueden conseguir en la práctica clínica diaria y el grado de utilización del tratamiento farmacológico hipolipemiante.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal que incluyó a los pacientes controlados habitualmente en una Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular de un servicio de Medicina Interna desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2004. Se incluyeron los pacientes atendidos de forma consecutiva para evitar sesgos. Los criterios de inclusión fueron: a) tener como mínimo dos visitas en la unidad con un intervalo entre ellas superior a dos meses; b) seguir el mismo tratamiento farmacológico (tanto antihipertensivo como hipolipemiante o de antidiabéticos orales) durante los 2 meses previos a las determinaciones analíticas de su última visita, y c) pertenecer al grupo de alto riesgo cardiovascular según el NCEP-ATP III, es decir, los pacientes con enfermedad coronaria (EC) establecida o equivalentes de riesgo de coronariopatía, pacientes con diabetes mellitus y los que presentaban un RC a los 10 años >20% según los criterios Framingham modificados por el NCEP-ATP III<sup>8</sup>. En este grupo se consideraron como de muy alto riesgo los pacientes que asociaban episodios previos de enfermedad cardiovascular definida con uno o más de los siguientes factores de riesgo añadidos: diabetes mellitus, tabaquismo activo o síndrome metabólico, basándonos en las modificaciones del NCEP-ATP III<sup>11</sup>. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento al mismo.

## Pacientes

A todos los pacientes se les realizó un examen clínico habitual que incluía la medida de la presión arterial clínica<sup>15</sup> y una determinación analítica que permitió evaluar, entre otros, los valores de colesterol total, c-HDL y TG, junto a otros parámetros bioquímicos. Los valores de colesterol y TG en suero fueron analizados mediante pruebas-color enzimáticos, y el c-HDL con un ensayo enzimático homogéneo en el que la separación se produce con enzimas modificadas por polietilenglicol PEG y en presencia de sulfato de magnesio y sulfato de dextrano en el mismo momento del análisis, en un autoanalizador fotométrico multicanal, selectivo y Modular P800 de Roche Diagnostics. El c-LDL se calculó con la fórmula de Friedewald<sup>16</sup>. Se recogieron de forma informatizada estos datos junto a los que incluían, la edad, sexo, altura, peso, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y fármacos hipolipemiantes que estaban recibiendo. Para este estudio se consideraron únicamente y acorde con el NCEP-ATP III los siguientes factores de riesgo: a) edad (45 años o más en varones y 55 años o más en mujeres); b) historia familiar de EC prematura (<55 años en varones y <65 años en mujeres familiares de primer grado); c) el hábito tabáquico; d) hipertensión arterial (presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg o que tomasen fármacos antihipertensivos) y e) valores de c-HDL <40 mg/dl. La existencia de valores de c-HDL  $\geq 60$  mg/dl descontaba un factor de riesgo a los anteriores. El diagnóstico de diabetes mellitus se realizó en base a los criterios de la *American Diabetes Association*<sup>17</sup>. La existencia de EC se estableció en base a los datos clínicos (informe del hospital o de la consulta especializada con dicho diagnóstico o electrocardiograma que lo confirmara), y se consideraron equivalentes de EC la existencia de enfermedad vascular periférica, aneurisma de aorta abdominal o enfermedad carotídea sintomática. A todos los pacientes atendidos previamente en la Unidad se les había aconsejado de forma rutinaria medidas higiénico-dietéticas previas, y a los que presentaban hiperlipemia (colesterol total >200 mg/dl y/o TG >150 mg/dl) se les había dado instrucciones escritas de una dieta hipolipemiante acorde con el consenso español<sup>18</sup>. Además, a todos los que tenían un índice de masa corporal (peso [kg]/talla [m<sup>2</sup>]) >27, las instrucciones escritas se acompañaban de una dieta hipocalórica de 1.300 a 1.500 kcal/día.

Los objetivos terapéuticos a conseguir para los valores de c-LDL de cada grupo fueron de <100 mg/dl para el grupo de alto riesgo de acuerdo con el NCEP-ATP III y de <70 mg/dl para el grupo de muy alto riesgo. Los criterios para la indicación de tratamiento farmacológico fueron valores de c-LDL  $\geq 130$  mg/dl para el grupo de alto riesgo y c-LDL  $\geq 100$  mg/dl para el grupo de muy alto riesgo. En los pacientes tratados farmacológicamente que no conseguían el objetivo terapéutico se calculó qué cambios serían necesarios en el tratamiento hipolipemiante para conseguir este objetivo. Las estatinas fueron clasificadas en dosis bajas (simvastatina 10 mg, pravastatina 20 mg, fluvastatina 40 mg, lovastatina 20 mg), medias (atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 80 mg, lovastatina 40 mg) y altas (atorvastatina  $\geq 20$  mg, simvastatina  $\geq 40$  mg, lovastatina 80 mg) en función de tablas de equivalencia publicadas previamente<sup>19</sup>. Se asumió que el doblar la dosis de estatina produce una reducción del 6% en el c-LDL y que la adición de un segundo hipolipemiante (fibratos, resinas o ezetimibe) produce una reducción adicional en el valor de c-LDL del 15%. Creemos que estas reducciones asumidas son razonables, dados los porcentajes en la reducción de c-LDL publicadas previamente para cada vez que se dobla la dosis de estatina (6%), fibratos (5-20%), secuestradores de ácidos biliares (15-30%)<sup>8</sup> y ezetimibe (18%)<sup>20</sup>.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE) en variables continuas y como % en las discretas. Para la comparación de variables continuas entre distintos grupos se utilizó la prueba de la «t» de Student, cuando las distribuciones eran normales se comprobó la homogeneidad de las varianzas mediante la prueba de Levene, y se corrigieron los grados de libertad en caso de no igualdad de las varianzas. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows. Se estableció como nivel de significación  $p < 0,05$ .

### Resultados

Durante el período de estudio se controlaron en la unidad a 3.042 pacientes, de los que se descartaron a 2.206 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión o no tener RC > 20%.

### Datos globales

En el análisis final se incluyeron a 836 pacientes cuyas características principales se describen en la tabla 1. Tenían una edad media (DE) de 67,2 (11,3) años, con una prevalencia de cardiopatía isquémica o equivalente del 24,7% y de diabetes del 63,1%. El grupo de alto riesgo lo formaban 625 pacientes (74,8% del total) y en el grupo de muy alto riesgo se incluyeron 211 pacientes (25,2%). Al comparar los dos grupos (tabla 2) se aprecia que el grupo de muy alto riesgo tenía una mayor edad media que los de alto riesgo, 69,2 (10,0) años frente a 66,5 (11,7) ( $p = 0,002$ ), respectivamente. Así como valores más bajos de coles-

TABLA 1  
Características generales de los pacientes

	Total
Pacientes (n)	836
Varones/mujeres (n [%])	445 (53,2)/391 (46,8)
Edad (años)	67,2 (11,3)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,0 (5,2)
Presión arterial sistólica (mmHg)	141 (19)
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 (11)
Datos bioquímicos	
Glucosa (mg/dl)	131,9 (39)
Urea (mg/dl)	47,3 (19,6)
Creatinina (mg/dl)	1,1 (0,9)
Urato (mg/dl)	6,6 (1,9)
Colesterol total (mg/dl)	191,4 (41,9)
Triglicéridos (mg/dl)	154,9 (102,3)
c-HDL (mg/dl)	51,5 (15,2)
c-LDL (mg/dl)	108,9 (38,6)
Tabaco (n [%])	149 (17,8)
Con síndrome metabólico (n [%])*	453 (54,2)
Diabetes (n [%])	543 (65,0)
Cardiopatía isquémica (n [%])	212 (25,3)
Enfermedad cardiovascular (n [%])	318 (38,0)
Tratamiento hipolipemiente (n [%])	426 (51,2)
Objetivo terapéutico (n [%])	271 (32,4)

Los datos se expresan como media y desviación estándar. IMC: índice de masa corporal; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. \*Síndrome metabólico acorde con los criterios del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) <sup>8</sup>.

TABLA 2  
Comparación entre los pacientes de alto riesgo según el Adult Treatment Panel III (ATP III) y los de muy alto riesgo

Variables	Alto riesgo	Muy alto riesgo	t	p
Pacientes (n [%])	625 (74,8)	211 (25,2)		
Edad (años)	66,5 (11,7)	69,2 (10,0)	-3,041	0,002
Varones/mujeres (n [%])	322/303 (51,5/48,5)	123/88 (58,3/41,7)	2,907	0,088
Datos analíticos				
Glucosa (mg/dl)	132,85 (40,0)	129,0 (36,7)	1,286	0,199
Urea (mg/dl)	47,1 (19,5)	47,7 (19,9)	-0,389	0,697
Creatinina (mg/dl)	1,1 (1,0)	1,1 (0,4)	-0,659	0,51
Colesterol (mg/dl)	194,3 (43,1)	182,6 (37,1)	3,858	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	152,3 (101,0)	162,5 (105,7)	-1,253	0,211
c-HDL (mg/dl)	51,9 (14,9)	49,9 (15,7)	1,692	0,092
c-LDL (mg/dl)	111,9 (39,8)	100,2 (33,4)	4,254	<0,001
Tratamiento estatinas (n [%])	284 (45,4)	142 (67,3)	30,159	<0,001
Objetivo terapéutico (n [%]) <sup>a</sup>	239 (38,2)	32 (15,2)	38,336	<0,001

Los datos se expresan como media (M) y desviación estándar (DE). c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. <sup>a</sup>Objetivo terapéutico acorde con NCEP-ATP-III.

terol total 182,6 (37,1) mg/dl frente a 194,3 (43,1) mg/dl ( $p < 0,001$ ) y c-LDL 100,2 (33,4) mg/dl frente a 111,9 (39,8) mg/dl ( $p < 0,001$ ).

A pesar de ello, el porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico definido para cada uno de los grupos (c-LDL < 100 mg/dl en el grupo de alto riesgo y c-LDL < 70 mg/dl en el grupo de muy alto riesgo) fue del 38,2% en el grupo de alto riesgo frente al 15,2% en el grupo de muy alto riesgo ( $\chi^2$ : 38,3;  $p < 0,001$ ).

### Pacientes con tratamiento farmacológico

Cuatrocientos veintiséis pacientes (51,2%) recibían tratamiento farmacológico hipolipemiente con estatinas. El porcentaje fue significativamente mayor en el grupo de muy alto riesgo (67,3% frente al 45,4%;  $\chi^2$ : 30,2;  $p < 0,001$ ) que el de alto riesgo (tabla 2). Se diferenciaron a los pacientes que tomaban dosis altas de estatinas de los que llevaban dosis medias o bajas (tabla 3). Sólo un 42,1% de los pacientes tomaba dosis altas de estatinas. No había diferencias en el porcentaje de pacientes que tomaban dosis altas de estatinas entre los grupos de alto riesgo y muy alto riesgo (42,3% frente al 41,7%;  $\chi^2 = 0,03$ ;  $p = 0,988$ ). El porcentaje de pacientes que conseguían el objetivo tera-

TABLA 3  
Dosis de estatinas y riesgo coronario

Dosis estatinas	Alto riesgo (n [%])	Muy alto riesgo (n [%])	Global (n [%])
Altas	120 (42,3)	59 (41,7)	179 (42,1)
Medias	127 (44,6)	65 (45,5)	192 (45,0)
Bajas	37 (13,1)	18 (12,9)	55 (12,9)

Pacientes que tomaban estatinas a dosis altas (atorvastatina  $\geq 20$  mg, simvastatina  $\geq 40$  mg, lovastatina 80 mg), medias (atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 80 mg, lovastatina 40 mg) y bajas (simvastatina 10 mg, pravastatina 20 mg, fluvastatina 40 mg, lovastatina 20 mg) en los grupos de alto riesgo, muy alto riesgo y global.

TABLA 4  
**Modificaciones terapéuticas necesarias para alcanzar el objetivo terapéutico**

Modificaciones terapéuticas necesarias para cumplir el objetivo terapéutico	Alto riesgo (c-LDL < 100 mg/dl)	Muy alto riesgo (c-LDL < 70 mg/dl)
Ya cumplen objetivos	239 (38,2)	32 (15,2)
Lo cumplirían con dosis máximas de estatinas	160 (25,6)	39 (18,5)
Lo cumplirían con dosis máximas de estatinas más otro fármaco hipolipemiente	30 (4,8)	31 (14,7)
Nunca cumplirían el objetivo	196 (31,4)	109 (51,6)
Total	625 (100)	211 (100)

Los resultados se expresan como N (%)

péutico era menor en aquellos que tomaban dosis altas frente a los que tomaban dosis medias o bajas de estatinas (34,1% frente al 47,1%;  $\chi^2$  6,6;  $p=0,01$ ). Un 6,3% de los pacientes ( $n=53$ ) tomaban tratamiento hipolipemiente combinado con ezetimiba, fibratos y/o resinas. En razón de los valores medios de c-LDL de los pacientes tratados, se calculó el c-LDL teórico que podría alcanzarse administrando a los pacientes dosis máximas autorizadas en el uso clínico de estatinas y/o añadiendo un segundo fármaco hipolipemiente (tabla 4). Un 31,4% de los pacientes de alto riesgo y un 51,6% de los de muy alto riesgo nunca cumplirían los objetivos terapéuticos propuestos para cada uno de los grupos en la última modificación del NCEP-ATP III.

#### Pacientes sin tratamiento farmacológico

Los pacientes no tratados conseguían el objetivo terapéutico sólo en un 23,4%, porcentaje significativamente inferior respecto a los pacientes tratados. Esta diferencia se mantenía para el grupo de alto y muy alto riesgo (fig. 1).

En los pacientes sin tratamiento farmacológico, un 35,6% cumplían criterios de tratamiento según las indicaciones clásicas del NCEP-ATP III. Esta proporción

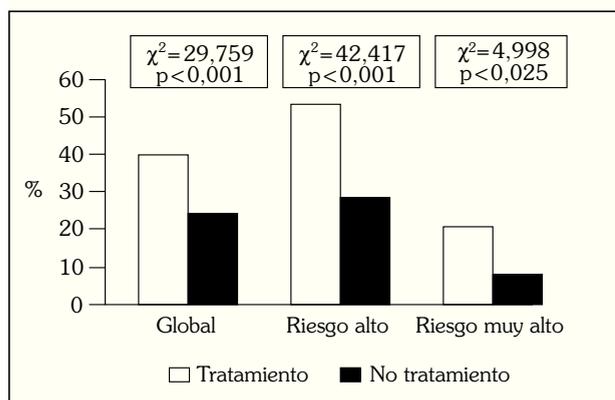


Fig. 1. Porcentaje de pacientes que cumplen el objetivo terapéutico en cada uno de los grupos según recibieran o no tratamiento hipolipemiente.

aumentaba al 41,7% si se consideran las nuevas indicaciones (fig. 2).

Este incremento es a expensas de los pacientes de muy alto riesgo, cuya proporción pasó del 33,3% al 69,6%. Del global de pacientes, los que tenían criterios de tratamiento y no estaban tratados eran en mayor proporción diabéticos (el 58,9% frente al 41,4% con enfermedad cardiovascular;  $\chi^2=11,7$ ;  $p=0,001$ ).

#### Discusión

En el presente estudio sólo el 15% de los pacientes que pertenecen al grupo de muy alto riesgo cardiovascular consiguen el objetivo terapéutico propuesto por las últimas modificaciones del NCEP-ATP III<sup>8</sup>. Además, aunque se optimizase el tratamiento hipolipemiente al máximo o utilizando tratamiento combinado, menos de la mitad de estos pacientes podrían conseguir el nuevo objetivo terapéutico de <70 mg/dl de c-LDL.

Hay que tener en cuenta además que hemos realizado el cálculo de las posibilidades de tratamiento considerando un escenario ideal, sin efectos secundarios, interacciones medicamentosas y buena tolerancia por parte de los pacientes. Esto, sin embargo, puede ser diferente en la práctica clínica habitual, teniendo en cuenta que los pacientes que pertenecen a los grupos de alto y muy alto riesgo cardiovascular suelen ser pacientes que toman múltiples fármacos, aumentando, por tanto, las posibilidades de interacciones y aparición de efectos adversos del tratamiento hipolipemiente, lo que provocaría menor proporción de pacientes que consiguen el objetivo terapéutico. Creemos que estos datos son representativos de la práctica clínica habitual por haberse realizado en pacientes no seleccionados atendidos de forma consecutiva en una consulta de riesgo vascular. Estos resultados, aunque son aparentemente poco alentadores, son incluso mejores que los publicados en otros estudios recientemente aparecidos. Kennedy et al<sup>21</sup> estudiaron una cohorte de 650 pacientes diabéticos y diferenciaron los pertenecientes al grupo de muy alto riesgo como los que tenían enfermedad cardiovascular asociada. Sólo el 25% de estos pacientes de muy

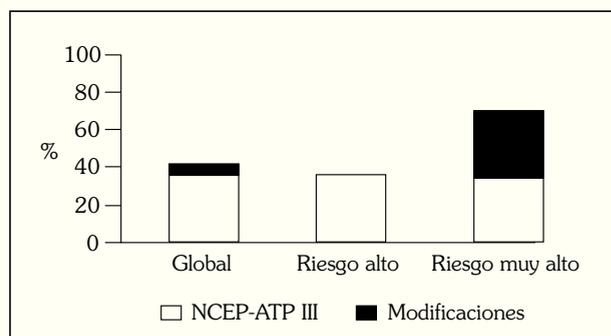


Fig. 2. Pacientes no tratados con criterios de tratamiento en el grupo global, de alto riesgo y muy alto riesgo según las indicaciones del ATP III y según las modificaciones posteriores propuestas.

alto riesgo conseguían el objetivo terapéutico de c-LDL < 70 mg/dl con dosis máximas de dos hipolipemiantes.

Estos datos tan alejados de los resultados en ensayos clínicos probablemente se deben a la incidencia cada vez mayor de obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes y síndrome metabólico que implica la aparición de dislipemias más difíciles de tratar<sup>14,22</sup>. Además, debe mejorarse el tratamiento con la dosis necesaria de estatinas<sup>23</sup> y/o con tratamiento combinado con otros hipolipemiantes, planificando la terapia teniendo en cuenta el porcentaje de descenso del c-LDL necesario, tal como propone Massana et al<sup>24</sup>. La asociación de estatinas y ezetimibe ofrece un doble mecanismo de acción en la reducción del c-LDL y ha demostrado mejoras importantes en el porcentaje de pacientes que consiguen sus objetivos terapéuticos<sup>20,25</sup> sin que la combinación aumente el riesgo de miopatía o aumento de enzimas hepáticas<sup>26</sup>.

Por otra parte, hemos de mejorar la adherencia a las guías terapéuticas, haciéndolas más comprensibles y prácticas<sup>27</sup>. En nuestra opinión, con frecuencia el tratamiento de estos pacientes de alto riesgo es compartido entre diversos especialistas, que tienen distinta sensibilidad ante los diversos factores de riesgo. Sin embargo, la proporción de pacientes tratados ha mejorado en nuestra propia unidad en poco tiempo<sup>12</sup>, lo que nos hace pensar que existe un amplio margen de mejora, especialmente en los pacientes diabéticos.

Como conclusión, el objetivo terapéutico definido por las guías terapéuticas está todavía muy lejos del alcance de la mayoría de pacientes con dislipemias: sólo el 15,2% de los pacientes considerados de muy alto riesgo consiguen el objetivo terapéutico de c-LDL menor de 70 mg/dl, que podría llegar hasta el 48,4% optimizando el tratamiento hipolipemiente disponible, y ello en pacientes polimedcados en los que dosis mayores de estatinas pueden favorecer el riesgo de aparición de efectos secundarios. En ello influyen distintos factores como la baja adherencia a las guías terapéuticas, en especial a los aspectos más novedosos de las últimas guías respecto a las anteriores y la falta de utilización correcta del arsenal terapéutico que tenemos a nuestro alcance (tratamiento hipolipemiente combinado)<sup>28</sup>, pero también evidencia que sin el desarrollo de nuevos fármacos hipolipemiantes más potentes será muy difícil alcanzar los nuevos objetivos terapéuticos propuestos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1971;74:1-12.
2. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA.* 1982;248:1465-77.
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;334:1383-9.

4. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-9.
5. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57.
6. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-7.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/texCAPS. *JAMA.* 1998;279:1615-22.
8. 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 in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Bairrey Merz CN, Brewer HB, Clarck LT, Hunnigake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):720-32.
12. Gómez Belda A, Rodilla E, Albert A, García L, González C, Pascual JM. Uso clínico de las estatinas y objetivos terapéuticos en relación con el riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2003;121:527-31.
13. García Ruiz FJ, Marín Ibáñez P, Pérez Jiménez F, Pinto X, Nocea G, Ahumada C, et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study. *Pharmacoeconomics.* 2004;22 Suppl 3:1-12.
14. De la Pena Fernández A, Suárez Fernández C, Cuende Melero I, Muñoz Rodríguez M, Garre Canovas J, Camafort Babkowski M, et al. Grupo estudio CIFARC; Grupo Riesgo Vascular SEMI. Integral control of risk factors in patients of high and very high cardiovascular risk in Spain. CIFARC Project. *Med Clin (Barc).* 2005;124(2):44-9.
15. Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, De Swiet M. British Hypertension Society. Recommendations on blood pressure measurement. *Br Med J.* 1986;293:611-5.
16. Friedewald WT, Levy RJ, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoproteins cholesterol in plasma without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
17. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-97.
18. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maiques Galán G, Casasnovas Lenguas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000: un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2000;200:494-515.
19. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation.* 2000;101:207-13.
20. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J.* 2005;149:464-73.
21. Kennedy AG, MacLean CH, Litternberg B, Ades PA, Pinckney RG. The Challenge Of Achieving National Cholesterol Goals In Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1029-34.
22. Rodilla E, García L, Merino C, Costa JA, González C, Pascual JM. Importancia del síndrome metabólico en el control de la presión arterial y de la dislipemia. *Med Clin (Barc).* 2004;123:601-5.
23. Foley KA, Simpson RJ, Crouse III, Weiss TW, Markson LE, Alexandre CM. Effectiveness of statins titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. *Am J Cardiol.* 2003;92:79-81.
24. Massana LI, Plana N. Planificación de la hipercolesterolemia orientada a la obtención de objetivos. *Med Clin (Barc).* 2005;124:108-10.
25. Pearson TA, Denke MA, McBride PA, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP-ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:587-95.
26. Lima J, Fonollosa V, Chacon P. Selective cholesterol absorption inhibition as a new prospect in treatment of hypercholesterolemia. *Med Clin (Barc).* 2005;125:16-23.
27. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PC, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? *JAMA.* 1999;282:1458-65.
28. Pascual JM, Rodilla E, Sánchez C. Eficacia clínica de la ezetimibe y objetivos terapéuticos de colesterol LDL. *Clin Invest Atherosclerosis.* 2006; 18:57-60.