

# Respuesta a las estatinas en prevención cardiovascular: evaluación de los hiporrespondedores

## Response to Statins in Cardiovascular Prevention: Hypo-Responders' Evaluation

WALTER MASSON<sup>MTSAC</sup>, MARTÍN LOBO<sup>† MTSAC</sup>, DIEGO MANENTE<sup>MTSAC</sup>, LAURA VITAGLIANO, MARÍA ROSTÁN, DANIEL SINIAWSKI<sup>MTSAC</sup>, MELINA HUERIN<sup>†</sup>, MARIANO GIORGI<sup>MTSAC</sup>

Recibido: 03/07/2013

Aceptado: 04/09/2013

### Dirección para separatas:

Dr. Walter Masson  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
Prevención Cardiovascular y Clínica de Lípidos  
Servicio de Cardiología  
Gascón 450  
(C1181ACH) CABA  
e-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

## RESUMEN

### Introducción

En numerosos ensayos clínicos se demostró que las estatinas reducen los eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria. Sin embargo, existe una variación individual considerable en la respuesta esperada para cada dosis y tipo de estatina, por lo que detectar al paciente hiporrespondedor a las estatinas permitiría considerar un tratamiento hipolipemiante adicional.

### Objetivos

Evaluar la respuesta a las estatinas en pacientes en prevención cardiovascular y analizar las características de los sujetos hiporrespondedores.

### Material y métodos

Se incluyeron en forma consecutiva pacientes ambulatorios con indicación de estatinas. El médico tratante definía la estatina y la dosis utilizada. Se analizaron los valores basales y postratamiento (6-24 semanas) del perfil lipídico. Se analizó la distribución de la reducción del C-LDL para cada tipo y dosis de estatina y se definió "baja respuesta" según dos estrategias: si el porcentaje de reducción se encontraba por debajo de la mediana o por debajo del percentil 25. Se realizaron análisis univariados y multivariados.

### Resultados

Se incluyeron 446 pacientes (52% mujeres, 25% diabéticos, 80% prevención primaria, edad  $58 \pm 11$  años). La reducción del C-LDL promedio fue del 27%, 38% y 43% para simvastatina 10 mg, 20 mg y 40 mg, respectivamente, del 36% y 43% para atorvastatina 10 mg y 20 mg, respectivamente, y del 44% y 49% para rosuvastatina 10 mg y 20 mg, respectivamente. Definiendo hiporrespuesta por ambas estrategias (mediana y percentil 25), el sexo masculino (OR 2,54 y 2,31), la diabetes (OR 2,0 y 3,85), la edad (cada 5 años, OR 0,87 y 0,83) y el nivel basal de C-LDL (cada 10 mg/dl, OR 0,78 y 0,77) se asociaron independientemente con una chance mayor de ser hiporrespondedor.

### Conclusiones

La reducción del C-LDL por las diferentes estatinas fue similar a lo previamente publicado. Los hombres, los diabéticos, los sujetos más jóvenes o con niveles basales más bajos de C-LDL tuvieron mayor probabilidad de mostrar baja respuesta a las estatinas.

REV ARGENT CARDIOL 2014;82:34-41. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v82.i1.2882>

**Palabras clave** > Estatinas - Colesterol LDL - Hiporrespondedores

### Abreviaturas

<b>ARA II</b>	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	<b>C-LDL</b>	Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad
<b>C-HDL</b>	Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad	<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicosilada A1c
		<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

## INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años, múltiples ensayos clínicos demostraron que las estatinas reducen los eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria (1) como secundaria. (2, 3) El beneficio en términos aditivos generado por el descenso en los niveles del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) es mayor cuanto mayor es el riesgo absoluto del paciente y se relaciona más con el grado de descenso del C-LDL que con el valor absoluto inicial. La terapia con estatinas reduce aproximadamente un quinto la incidencia de eventos coronarios mayores, de revascularización coronaria y de accidente cerebrovascular por cada 1 mmol/L ( $\approx$  39 mg/dl) de descenso de C-LDL. (4)

El porcentaje de reducción del C-LDL promedio en respuesta a las estatinas varía según el fármaco y la dosis utilizada. (5-7) Sin embargo, asumiendo que la adherencia al tratamiento y a los cambios en el estilo de vida son adecuados, existe una considerable variación individual en la respuesta esperada para cada dosis y tipo de estatinas, afectada por cuestiones genéticas (polimorfismos genéticos) (8, 9) y ambientales (características de la dieta, interacciones farmacológicas, nivel de respuesta inmune, flora intestinal, etc.). (10-14)

Desconocemos en nuestro medio si la reducción del C-LDL con las diferentes estatinas y dosis coincide con lo publicado en otras regiones del mundo. Por otro lado, detectar al paciente hiporrespondedor a las estatinas, preferentemente con variables clínicas de fácil acceso en el consultorio, podría permitir considerar un tratamiento hipolipemiante adicional. Por ejemplo, y aunque no existe evidencia concluyente, se conoce que los hiporrespondedores a las estatinas son hiperabsorbedores de colesterol a nivel intestinal, de modo que podrían beneficiarse con el agregado de ezetimibe u otro fármaco con acción a este nivel. (15-17)

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriormente expuestas, los objetivos de nuestro trabajo fueron: 1) evaluar la respuesta a las estatinas en una población de pacientes en prevención cardiovascular y compararla con los promedios históricos previamente publicados; 2) evaluar las características de los sujetos hiporrespondedores a las diferentes estatinas (y diferentes dosis) utilizadas más frecuentemente en nuestro país.

## MATERIAL Y MÉTODOS

*Diseño del estudio:* prospectivo, observacional, de tipo naturalístico.

*Población:* entre enero y junio de 2013 se incluyeron en forma consecutiva pacientes mayores de 21 años con indicación de estatinas según el Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología 2012, (18) que tuvieran determinaciones del perfil lipídico pretratamiento y postratamiento. Los pacientes provenían de consultorios externos de cardiología de cinco centros de salud de la Ciudad de Buenos Aires y el Gran Buenos Aires. Se excluyeron los pacientes con las siguientes características: 1) enfermedades inflamatorias crónicas, 2) que hubieran tenido en los 3 meses previos una internación por causa médica o quirúrgica, 3)

antecedentes de enfermedad tiroidea (con o sin tratamiento), 4) insuficiencia renal crónica grave (depuración de creatinina  $<$  30), 5) contraindicación documentada para recibir estatinas y 6) que tomaran ezetimibe u otros hipolipemiantes.

*Tratamientos:* fue decisión del médico tratante qué tipo de estatina y dosis utilizar, como también todas las conductas médicas concomitantes. La recomendación formal por parte de los médicos fue que las estatinas se tomaran por la noche. La información fue recolectada en una base de datos anónima cumpliendo con la ley de protección de datos personales. Se analizaron las siguientes estatinas y dosis: simvastatina 10, 20 y 40 mg/día; atorvastatina 10 y 20 mg/día; rosuvastatina 10 y 20 mg/día. No se registraron pacientes medicados con pravastatina o fluvastatina, y no se analizaron las dosis de rosuvastatina 40 mg y atorvastatina 40 mg porque solo se observó en dos pacientes.

*Determinaciones del perfil lipídico:* se consideraron como valores basales de lípidos los preventivos de los análisis pretratamiento (esto es, aquellos que por rutina le solicitaron al paciente y que motivaron la indicación de estatinas) y como valores finales a cualquier determinación realizada entre las 6 y las 24 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Los pacientes incluidos (se constató la adherencia por interrogatorio) realizaron el segundo análisis intratratamiento, siendo la última toma la noche previa a la extracción de sangre.

*Definición de hiporrespondedor:* se analizó la distribución de la reducción del C-LDL para cada estatina y para cada dosis. Dado que no hay una definición universalmente aceptada de "hiporrespondedor", se definió "baja respuesta" mediante dos estrategias: 1) si el porcentaje de reducción del C-LDL se encontraba por debajo de la mediana para cada estatina y dosis y 2) si el porcentaje de reducción se encontraba por debajo del percentil 25 de cada dosis y tipo de droga.

## Análisis estadístico

Se analizaron las diferencias entre los valores basales y postratamiento de las mediciones lipídicas, expresándolo en porcentaje de reducción. Se compararon en un análisis univariado las diferentes variables incluidas en el estudio entre la población hiporrespondedora (definida por ambas estrategias) y la que no fue así clasificada. Para identificar características asociadas de modo independiente con la baja respuesta a las estatinas se realizó un modelo de regresión logística múltiple incluyendo todas aquellas variables que en el análisis univariado tuvieron un valor de  $p < 0,05$ .

Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* si la distribución de las variables era normal o con la de Wilcoxon-Mann-Whitney si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se definió como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y las normativas éticas vigentes.

## RESULTADOS

Se incluyeron 446 pacientes (234 mujeres y 212 hombres) con una edad media de  $58 \pm 11$  años. El 80% de la población se encontraba en prevención primaria y la prevalencia de diabetes fue del 25%. Las características de la población se detallan en la Tabla 1.

La reducción de colesterol total y del C-LDL promedio fue del 25% y 27% para simvastatina 10 mg, del 28%

**Tabla 1.** Características basales de la población

n = 446	
Edad, años	58 ± 11
Tensión arterial sistólica, mm Hg	129 ± 14
Tensión arterial diastólica, mm Hg	80 ± 10
Colesterol total, mg/dl	262 ± 49
C-LDL, mg/dl	182 ± 45
C-HDL, mg/dl	51 ± 20
Triglicéridos, mg/dl	151 ± 92
Colesterol no HDL, mg/dl	211 ± 49
Glucemia, mg/L	101 ± 19
Creatinina, mg/dl	0,91 ± 0,20
HbA1c, %*	6,95 ± 1,12
Tiempo de diabetes, años*	8,4 ± 6,9
Tiempo hasta el segundo análisis, semanas	12 ± 5
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28,32 ± 4,74
Hombres, n (%)	201 (45)
Fumadores, n (%)	89 (20)
Hipertensos, n (%)	214 (48)
Diabéticos, n (%)	112 (25)
Tratamiento	
Betabloqueantes, n (%)	134 (30)
Bloqueantes cálcicos, n (%)	54 (12)
Diuréticos, n (%)	58 (13)
IECA/ARA II, n (%)	174 (39)
Aspirina, n (%)	161 (36)
Hipoglucemiantes, n (%)	103 (23)
Insulina, n (%)	36 (8)
Antecedentes familiares de enfermedad coronaria**, n (%)	
	89 (20)
Prevención primaria, n (%)	
	357 (80)

\* Solo en la población diabética (25%).

\*\* Familiares de primer grado, hombres < 55 años o mujeres < 65 años. C-HDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad. C-LDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad. HbA1c: Hemoglobina glicosilada A1c. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

y 38% para simvastatina 20 mg, del 33% y 43% para simvastatina 40 mg, del 28% y 36% para atorvastatina 10 mg, del 34% y 43% para atorvastatina 20 mg, del 34% y 44% para rosuvastatina 10 mg y del 42% y 49% para rosuvastatina 20 mg. La comparación entre los datos históricos previamente publicados y la reducción del C-LDL encontrada en nuestro trabajo se muestra en la Tabla 2.

La reducción promedio del nivel de triglicéridos fue del 6%, 12% y 18% para simvastatina 10, 20 y 40 mg, del 14% y 24% para atorvastatina 10 y 20 mg y del 16% y 26% para rosuvastatina 10 y 20 mg, respectivamente. El aumento promedio del colesterol transportado por

las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) no superó el 3% con ninguna estatina o dosis utilizada.

Al analizar las características de los hiporrespondedores tomando como referencia la mediana de reducción del C-LDL, estos tuvieron menor edad (57 ± 12 vs. 60 ± 10 años; p < 0,001), mayor índice de masa corporal (29,03 ± 5,05 vs. 27,64 ± 4,33; p < 0,005), menor concentración de colesterol total (247 ± 49 vs. 277 ± 45; p < 0,001), menor nivel de C-LDL (167 ± 44 vs. 197 ± 41; p < 0,001) y mayor prevalencia de sexo masculino (58% vs. 32%; p < 0,001), de tabaquismo (24% vs. 16%; p = 0,01), de diabetes (37% vs. 13%; p < 0,001), de antecedentes familiares de enfermedad coronaria (26% vs. 15%; p < 0,05) y de sujetos en prevención secundaria (27% vs. 12%; p < 0,001) en comparación con los sujetos sin baja respuesta. Cuando el análisis se efectuó definiendo hiporrespuesta por la segunda estrategia (según el percentil 25), los hallazgos fueron similares, sumado a que los hiporrespondedores mostraron una prevalencia mayor de hipertensión arterial (65% vs. 42%; p < 0,05). Los resultados del análisis univariado, comparando a los hiporrespondedores con los sujetos que mostraron normorrespuesta mediante las dos estrategias (según la mediana y el percentil 25), se muestran en las Tablas 3 y 4.

Los diabéticos hiporrespondedores tuvieron en promedio más años de diabetes en comparación con los diabéticos no hiporrespondedores, tanto en el análisis según la mediana (9,5 vs. 5,2 años; p < 0,005) como en el análisis según el percentil 25 (9,4 vs. 6,8 años; p = 0,05). El control glucémico cuantificado por la HbA1c no mostró diferencias significativas (véase Tabla 3). Sin embargo, los diabéticos hiporrespondedores estaban con mayor frecuencia insulinizados en comparación con los diabéticos con normorrespuesta (estrategia según la mediana: 38% vs. 7%; p < 0,05; estrategia según el percentil 25: 82% vs. 18%; p < 0,005).

En el análisis multivariado, el sexo masculino (estrategia según mediana: OR 2,54, IC 95% 1,45-4,43; estrategia según percentil 25: OR 2,31, IC 95% 1,16-4,62) y la presencia de diabetes (estrategia según mediana: OR 2,00, IC 95% 1,06-3,79; estrategia según percentil 25: OR 3,85, IC 95% 1,88-7,87) se asociaron en forma independiente con una probabilidad mayor de ser hiporrespondedor. Por otro lado, en el mismo análisis e independientemente de la estrategia utilizada para definir "baja respuesta", cuanto mayor fue la edad o la concentración de C-LDL basal, la posibilidad de tener una pobre respuesta a las estatinas fue más baja (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

Las estatinas son los fármacos más eficaces y los más utilizados para el tratamiento de las dislipidemias; la reducción del riesgo cardiovascular es mayor cuanto más bajo es el C-LDL alcanzado. Dicha lipoproteína constituye el objetivo lipídico primario recomendado por las principales guías de práctica clínica. (18-20)

**Tabla 2.** Reducción del C-LDL en comparación con los valores históricos

Dosis por día, (n)	Descenso (rango) del C-LDL, % Ensayos clínicos (5)	Descenso promedio del C-LDL, %	Descenso promedio del C-LDL, % Estudio Stellar (6)	Descenso promedio del C-LDL, % Metaanálisis (7)	Mediana y percentil 25 de la y reducción del C-LDL, % (nuestro estudio)
<b>Atorvastatina</b>					
10 mg, (102)	28,9-40,2	37	37	36	37-27
20 mg, (87)	38,4-46,1	43	43	43	46-29
<b>Rosuvastatina</b>					
10 mg, (133)	37,1-50,6	46	43	44	46-34
20 mg, (52)	45,0-52,4	52	48	49	52-38
<b>Simvastatina</b>					
10 mg, (33)	26,0-33,1	28	27	27	26-18
20 mg, (29)	19,0-40,0	35	32	38	39-27
40 mg, (10)	34,3-43,0	39	37	43	43-34

**Tabla 3.** Diferencias entre los sujetos respondedores e hiporrespondedores. Análisis univariado de las variables continuas

Variables, media ± DE	Análisis según la mediana			Análisis según el percentil 25		
	Baja respuesta	Normorrespuesta	p	Baja respuesta	Normorrespuesta	p
Edad, años	57 ± 12	60 ± 10	< 0,005	56 ± 13	59 ± 11	< 0,01
Tensión arterial sistólica, mm Hg	130 ± 15	128 ± 14	0,19	131 ± 16	129 ± 14	0,18
Tensión arterial diastólica, mm Hg	80 ± 10	79 ± 9	0,23	80 ± 11	79 ± 9	0,22
Colesterol total basal, mg/dl	247 ± 49	277 ± 45	< 0,001	227 ± 44	274 ± 45	< 0,001
C-LDL basal, mg/dl	167 ± 44	197 ± 41	< 0,001	148 ± 37	194 ± 41	< 0,001
C-HDL basal, mg/dl	49 ± 20	53 ± 19	0,02	45 ± 18	53 ± 20	< 0,001
Triglicéridos basales, mg/dl	160 ± 95	143 ± 88	0,05	170 ± 101	144 ± 87	< 0,05
Tiempo entre los análisis, semanas	13 ± 6	11 ± 3	< 0,05	14 ± 6	11 ± 4	< 0,05
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,03 ± 5,05	27,64 ± 4,33	< 0,005	30,01 ± 5,37	27,73 ± 4,36	< 0,001
Glucemia, mg/L	105 ± 21	98 ± 16	< 0,001	109 ± 22	99 ± 17	< 0,001
HbA1c, %*	7,0 ± 1,2	6,7 ± 0,9	0,16	7,0 ± 1,1	6,9 ± 1,2	0,84
Creatinina, mg/dl	0,95 ± 0,23	0,87 ± 0,18	< 0,001	1,0 ± 0,25	0,88 ± 0,18	< 0,001
Tiempo de diabetes, años*	9,5 ± 7,3	5,2 ± 4,1	< 0,05	9,4 ± 7,4	6,8 ± 5,8	0,05

\* Solo en la población diabética (25%).

DE: Desviación estándar. C-HDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad. C-LDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad. IMC: Índice de masa corporal. HbA1c: Hemoglobina glicosilada A1c.

Sin embargo, en el “mundo real”, dichos objetivos se alcanzan con dificultad. Un estudio que evaluó las metas de C-LDL en una población de los Estados Unidos (año 2008) mostró que el objetivo de C-LDL < 100 o < 70 mg/dl en individuos con antecedentes coronarios se logró en el 64,8% y el 21,4% de los casos, respectivamente. (21) Asimismo, en una población española de diabéticos, solo el 36% de los pacientes alcanzó la meta de C-LDL < 100 mg/dl. (22) El fracaso en alcanzar los objetivos obedece a múltiples causas, entre las que se encuentran la falta de adherencia o la pobre respuesta a las drogas. (23, 24) La hiporrespuesta a las

estatinas puede explicarse por varios motivos, algunos determinados genéticamente y otros por cuestiones ambientales. Varios polimorfismos genéticos que se relacionan en su mayor parte con la farmacocinética de las estatinas y con la endocitosis de las lipoproteínas por el receptor de LDL son comunes en la población general e influyen en la respuesta individual del paciente a dichas drogas. Por ejemplo, Chasman y colaboradores analizaron subgrupos de pacientes con distinta base genética y encontraron una variabilidad en la reducción del C-LDL con rosuvastatina de hasta 22 mg/dl. (25) Sin embargo, en la práctica habitual no

**Tabla 4.** Diferencias entre los sujetos respondedores e hiporrespondedores. Análisis univariado de las variables categóricas

Variables, %	Análisis según la mediana			Análisis según el percentil 25		
	Baja respuesta	Normorrespuesta	p	Baja respuesta	Normorrespuesta	p
Sexo masculino	58	32	< 0,001	67	37	< 0,001
Fumadores	24	16	0,01	28	17	< 0,05
Hipertensos	52	44	0,09	65	42	< 0,05
Diabéticos	37	13	< 0,001	57	13	< 0,001
Prevención secundaria	27	12	< 0,001	36	14	< 0,001
Tratamiento						
Betabloqueantes	39	20	< 0,001	53	22	< 0,001
Bloqueantes cálcicos	15	8	0,01	23	8	< 0,001
Diuréticos	16	11	0,15	24	11	0,08
IECA	38	20	< 0,001	56	20	< 0,001
ARA II	24	11	< 0,05	32	13	< 0,01
Aspirina	49	23	< 0,001	66	26	< 0,001
Hipoglucemiantes	32	14	< 0,001	51	13	< 0,001
Insulina	15	1	< 0,001	25	2	< 0,001
Antecedentes familiares*	26	15	< 0,05	33	16	< 0,001

\* Familiares de primer grado, hombres < 55 años o mujeres < 65 años.

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II.

**Tabla 5.** Diferencias entre los sujetos respondedores e hiporrespondedores. Análisis multivariado

Variables	OR*	Análisis según la mediana		p	OR*	Análisis según el percentil 25		p
		IC 95%				IC 95%		
Edad**	0,87	0,78-0,97		0,015	0,83	0,72-0,96		0,01
Sexo masculino	2,54	1,45-4,43		0,001	2,31	1,16-4,62		0,018
C-LDL basal***	0,78	0,66-0,92		0,004	0,77	0,63-0,95		0,016
Diabetes	2,00	1,06-3,79		0,03	3,85	1,88-7,87		< 0,001

\* Modelo ajustado por edad, sexo, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, índice de masa corporal, valores lipídicos basales, prevención secundaria, creatinemia, tiempo entre las dos extracciones y medicación.

\*\* Por cada 5 años más de edad.

\*\*\* Por cada 10 mg/dl más de C-LDL.

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. C-LDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad.

disponemos de pruebas genéticas y, si las tuviéramos, serían muy costosas. Nuestro estudio evaluó variables clínicas, fáciles de valorar, para tratar de determinar qué características tendrían los sujetos con menor respuesta a las estatinas.

Los descensos promedios de C-LDL para todas las dosis y estatinas de nuestro trabajo se encuentran en el rango previamente publicado por los ensayos clínicos y son similares a los comunicados por el estudio STELLAR, ensayo diseñado específicamente para evaluar la respuesta a varias dosis de estatinas. (5, 6)

En nuestro estudio, si bien encontramos muchas variables en el análisis no ajustado que mostraron diferencias significativas entre la población con o sin hiporrespuesta a las estatinas, solo la edad, el sexo, la diabetes y el nivel de C-LDL basal se asociaron en forma independiente luego del análisis multivariado.

Evidencia reciente sugiere que los pacientes con diabetes tipo 2 presentan defectos en la formación y el montaje de los quilomicrones y un aumento significativo en la expresión del ARNm del receptor duodenal Niemann-Pick C1, lo que sugiere alteraciones en la absorción del colesterol. (26, 27) Algunos estudios mostraron que los pacientes con enfermedad coronaria y diabetes o síndrome metabólico presentan una absorción mayor de colesterol a nivel intestinal y, de forma contraria, una síntesis menor de colesterol a nivel hepático. (28, 29) Por ejemplo, un estudio realizado en una población diabética evidenció que la variación del 1% en la absorción del colesterol cambiaba la síntesis hepática 27 mg/día en sentido contrario. (30) En nuestro estudio, según la estrategia utilizada para definir hiporrespuesta, los diabéticos tuvieron entre dos y casi cuatro veces más probabilidad de ser hiporrespondedores a las estatinas

en comparación con los no diabéticos, aun ajustando por las demás variables.

Datos previos muestran que, en general, la respuesta a las estatinas es similar en hombres y en mujeres, aunque el sexo masculino muestra una mejor respuesta a la terapia combinada con ezetimibe. (31) Del mismo modo, otro estudio indica que el agregado de ezetimibe a pacientes diabéticos que estaban tomando estatinas redujo el nivel de colesterol significativamente más en los hombres que en las mujeres. (32) Si responden más al ezetimibe es porque podrían ser hiperabsorbedores y por esto tener una síntesis hepática menor y, por consiguiente, responder menos a las estatinas. En esa línea de razonamiento, nuestro estudio demostró que los hombres, independientemente de los demás factores de riesgo explorados, tuvieron más chance de presentar hiporrespuesta a las estatinas en comparación con las mujeres. Sin embargo, nuestro estudio no exploró si el tipo de alimentación o la actividad física fueron distintos en ambos sexos, situación que podría haber modificado los resultados.

En nuestro trabajo evidenciamos que los jóvenes tuvieron una probabilidad mayor de ser hiporrespondedores. Un estudio previo comunicó una reducción mayor de C-LDL con lovastatina en sujetos < 45 años en comparación con pacientes < 65 años. (33) Sin embargo, esta diferencia fue de escasa magnitud y preferentemente en mujeres. En la misma línea, aunque evaluando metas y no porcentajes de reducción, Cone y colaboradores encontraron que la edad fue un predictor independiente para alcanzar las metas de C-LDL en una población en prevención secundaria. (34) La presencia de dislipidemias con base genética, no diagnosticadas en la población más joven, podría explicar en parte dichos hallazgos. En ese sentido, varias comunicaciones indican que existe una variabilidad importante en la respuesta a las estatinas en sujetos con hipercolesterolemia familiar. (35, 36)

En nuestro estudio, también el nivel de C-LDL basal se asoció con una probabilidad mayor de hiporrespuesta. Dicho hallazgo ya fue comunicado anteriormente, (32) asociando los sujetos con mayor valor absoluto de C-LDL basal con una reducción mayor en términos relativos. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, aunque con cifras elevadísimas de C-LDL, serían una excepción a lo mencionado ya que suelen tener una respuesta pobre a las estatinas.

Finalmente, en el estudio In-Cross, en el que se comparó la respuesta a la rosuvastatina con terapia dual (ezetimibe + simvastatina) en pacientes con respuesta inadecuada a otras estatinas, los hombres, los sujetos < 65 años y los diabéticos mostraron mejor respuesta a la terapia dual, lo cual sugiere que podrían ser poblaciones hiperabsorbedoras e indirectamente responder menos a las estatinas por menor síntesis hepática de colesterol. (37) Nuestro estudio, en coincidencia con dicho trabajo, encontró una asociación independiente entre estos tres subgrupos (hombres, jóvenes y diabéticos) y la posibilidad de hiporrespuesta a las estatinas.

La hiporrespuesta no es solo un fenómeno genético o farmacológico, tiene un fuerte impacto clínico. Varios estudios demuestran que los pacientes hiporrespondedores tienen más eventos y peor pronóstico. (38, 39) En ese sentido, un estudio que evaluó un subgrupo de pacientes coronarios del ensayo 4S demostró que los pacientes con alta absorción de colesterol (relación colestanol/colesterol elevada) y baja síntesis de colesterol se beneficiaron menos con las estatinas, teniendo mayor recurrencia de eventos coronarios. (40)

### Limitaciones

En primer lugar, la definición usada hace que independientemente del descenso del colesterol, el 50% y el 25% de los pacientes, respectivamente, se clasifiquen como “hiporrespondedores”. Esta definición podría en cambio basarse no en el resultado de cada estatina, sino en el efecto esperado. Si bien a todos los pacientes se les recomendaron medidas higiénico-dietéticas, en nuestro trabajo no se evaluó el tipo de alimentación o el nivel de ejercicio. En segundo lugar, no todas las estatinas o dosis fueron analizadas, aunque se incluyeron las más utilizadas en nuestro país. Finalmente, nuestra población mostró niveles basales de C-LDL marcadamente elevados (asociado con una respuesta mayor). La extrapolación de nuestros resultados a otras poblaciones menos dislipidémicas debería investigarse.

### Implicaciones clínicas

Es claro que en el contexto de la prevención cardiovascular dar o no dar una estatina no alcanza. La evaluación de la respuesta y la valoración del alcance a los objetivos terapéuticos debería ser una constante. Nuestro estudio provee datos de eficacia en el contexto de la vida real de los pacientes. Es probable que en los más jóvenes, los hombres, los sujetos con niveles no tan elevados de C-LDL y fundamentalmente en los diabéticos debamos considerar, si detectamos hiporrespuesta, medidas terapéuticas adicionales.

### CONCLUSIONES

En esta población de pacientes en prevención cardiovascular, la reducción promedio del C-LDL dada por las diferentes dosis de estatinas fue similar a lo previamente publicado. Los sujetos con menor edad, los hombres, los diabéticos y los pacientes con niveles más bajos de C-LDL basal se asociaron con mayor probabilidad de ser hiporrespondedores a las estatinas.

---

### ABSTRACT

#### Response to Statins in Cardiovascular Prevention: Hypo-Responders' Evaluation

#### Introduction

Numerous clinical trials have shown that statins reduce cardiovascular events, both in primary and secondary prevention. There is, however, considerable individual variation

in the expected response for each dose and type of statin; therefore, detection of hypo-responder patients would allow considering additional hypolipidemic treatment.

### Objectives

The aims of this study were to evaluate the response to statins in cardiovascular prevention patients and to analyze the characteristics of hypo-responder subjects.

### Methods

Consecutive outpatients receiving statins were included. The treating physician defined the type and dose of statin used. The lipid profile was assessed at baseline and post-treatment (6-24 weeks). The distribution of LDL-C reduction for each type and dose of statin was analyzed and "low response" was defined according to two strategies: if the percent reduction was below the median or below the 25th percentile. Univariate and multivariate analyses were performed.

### Results

A total of 446 patients (52% female, 25% diabetic, 80% primary prevention, age  $58 \pm 11$  years) were included in the study. Mean LDL-C reduction was 27%, 38% and 43% for simvastatin 10, 20 and 40 mg, respectively, 36% and 43% for atorvastatin 10 and 20 mg, respectively, and 44% and 49% for rosuvastatin 10 and 20 mg, respectively. Hyporesponsiveness defined by both strategies (median and 25th percentile) showed that male gender (OR 2.54 and 2.31), diabetes (OR 2.0 and 3.85), age (every 5 years, OR 0.87 and 0.83) and baseline LDL-C (every 10 mg/dL, OR 0.78 and 0.77) were independently associated with greater chance of being hypo-responder.

### Conclusions

LDL-C reduction by different statins was similar to previous reports. Men, diabetics, younger subjects or with lower baseline LDL-C were more likely to show poor response to statins.

**Key words >** Statins - LDL Cholesterol - Hypo-responders

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31;1:CD004816.
- 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;344:1383-9.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22. <http://doi.org/dv5h77>
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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. <http://doi.org/d3zs8f>
- Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug class review: HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and fixed-dose combination products containing a statin: Final report update 5 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2009 Nov. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47273>. Consultado el 01/06/2013.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003;93:152-60. <http://doi.org/fjv726>
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-7. <http://doi.org/dbc3rn>
- Mangravite LM, Wilke RA, Zhang J, Krauss RM. Pharmacogenomics of statin response. *Curr Opin Mol Ther* 2008;10:555-61.
- Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, McKeigue PM, Bette-ridge DJ, Durrington PN. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). *J Lipid Res* 2012;53:1000-11. <http://doi.org/pjr>
- Bai JP. Ongoing challenges in drug interaction safety: from exposure to pharmacogenomics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010;25:62-71. <http://doi.org/fmbz64>
- Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:14728-33. <http://doi.org/cr4zw9>
- Kaddurah-Daouk R, Baillie RA, Zhu H, Zeng ZB, Wiest MM, Nguyen UT, et al. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment. *PLoS ONE* 2011;6:e25482. <http://doi.org/dkh6p5>
- Vaquero MP, Sanchez Muniz FJ, Jimenez Redondo S, Prats Oliván P, Higuera FJ, Bastida S. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp* 2010;25:193-206.
- Kaddurah-Daouk R, Kristal BS, Weinshilboum RM. Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:653-83. <http://doi.org/b2wwk7>
- Ziajka PE, Reis M, Kreul S, King H. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol* 2004;93:779-80. <http://doi.org/bwdx9t>
- Thompson G, O'Neill F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J* 2002;23:200-6. <http://doi.org/fscgx5>
- Senaratne J, Griffiths J, Macdonald K, Senaratne MP. Evidence for cholesterol hyperabsorbers and hyperproducers based on comparative low-density lipoprotein reductions achieved by ezetimibe versus statins. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012;32:250-4. <http://doi.org/pjis>
- Consenso de Prevención Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología - Área de Normatizaciones y Consensos. *Rev Argent Cardiol* 2012;80(Supl 2):1-126.
- Adult Treatment Panel III, 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. *JAMA* 2001;285:2486-97. <http://doi.org/d39kqv>
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701. <http://doi.org/m5d>
- Tattersall MC, Gangnon RE, Karmali KN, Cullen MW, Stein JH, Keevil JR. Trends in low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in high risk United States adults: longitudinal findings from the 1999-2008 national health and nutrition examination surveys. *PLoS One* 2013;8:e59309. <http://doi.org/pjt>
- Navarro-Vidal B, Banegas JR, León-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A. Achievement of cardiometabolic goals among diabetic patients in Spain. A nationwide population-based study. *PLoS One* 2013;8:e61549. <http://doi.org/pjv>
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97. <http://doi.org/fgvdpqn>

24. Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Pharm* 2007;13:487-96.
25. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:257-64. <http://doi.org/pjw>
26. Lally S, Tan CY, Owens D, Tomkin GH. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: The role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia* 2006;49:1008-16. <http://doi.org/bd3vzh>
27. Tomkin GH. The intestine as a regulator of cholesterol homeostasis in diabetes. *Atheroscler Suppl* 2008;9:27-32. <http://doi.org/br4z4t>
28. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption and lipoprotein metabolism in type II diabetes mellitus with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996;126:325-32. <http://doi.org/bjsb3s>
29. Matthan NR, Pencina M, Larocque JM, Jacques PF, D'Agostino RB, Schaefer EJ, et al. Alterations in cholesterol absorption and synthesis characterize Framingham offspring study participants with coronary heart disease. *J Lipid Res* 2009;50:1927-35. <http://doi.org/df3rv5>
30. Simonen P, Gylling H, Miettinen TA. The validity of serum squalene and non-cholesterol sterols as surrogate markers of cholesterol synthesis and absorption in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2008;197:883-8. <http://doi.org/d6gwqb>
31. Abramson BL, Benlian P, Hanson ME, Lin J, Shah A, Tershakovec AM. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: A pooled analysis of 22,231 hyperlipidemic patients. *Lipids Health Dis* 2011;10:146. <http://doi.org/bm9pfn>
32. Shigematsu E, Yamakawa T, Taguri M, Morita S, Tokui M, Miyamoto K, et al. Efficacy of ezetimibe is associated with gender and baseline lipid levels in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:846-53. <http://doi.org/pjx>
33. Shear CL, Franklin FA, Stinnett S, Hurley DP, Bradford RH, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Effect of patient characteristics on lovastatin-induced changes in plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Circulation* 1992;85:1293-303. <http://doi.org/pjz>
34. Cone C, Murata G, Myers O. Demographic determinants of response to statin medications. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:511-7. <http://doi.org/dhgv9>
35. Naoumova RP, Marais AD, Mountney J, Firth JC, Rendell NB, Taylor GW, et al. Plasma mevalonic acid, an index of cholesterol synthesis in vivo, and responsiveness to HMG-CoA reductase inhibitors in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1996;119:203-13. <http://doi.org/dftqdt>
36. Leitersdorf E, Eisenberg S, Eliav O, Friedlander Y, Berkman N, Dann EJ, et al. Genetic determinants of responsiveness to the HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin in patients with molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1993;87(4 Suppl):III35-44.
37. Farnier M, Aversa M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy. The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63:534-5. <http://doi.org/bjxhs2>
38. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1411-6. <http://doi.org/ddz6m2>
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82. <http://doi.org/b3v5gj>
40. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *Finnish 4S Investigators. BMJ* 1998;316:1127-30. <http://doi.org/dk2c27>