

Actualización de la guía de dislipemia para reducir el riesgo ateroesclerótico cardiovascular. ACC/AHA 2013. ¿Las estatinas son “vacunas” anti-enfermedad ateroesclerótica?

Br. Leandro Barboza, Dres. Pedro Grosso, Maynés López, Noelia Speranza y Gustavo Tamosiunas.

En noviembre de 2013 se publicó la actualización de las guías de recomendaciones para el tratamiento del colesterol en sangre y la reducción del riesgo cardiovascular del American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA) 1. El presente artículo tiene como objetivo analizar los aportes de la nueva guía, con sus alcances y limitaciones en la práctica clínica.

Se ha descrito una relación logarítmica entre los niveles del colesterol LDL (LDLc) y el riesgo relativo de Enfermedades Ateroescleróticas (EAC) [enfermedad cerebrovascular isquémica (ECV), cardiopatía isquémica (CI) y enfermedad vascular periférica (EVP)]. Esta relación surge de un amplio cuerpo de datos epidemiológicos y ensayos clínicos sobre el descenso del LDLc. Existen datos que sugieren que por cada 30 mg/dL de LDLc hay una modificación aproximada de 30% de riesgo de CI.²

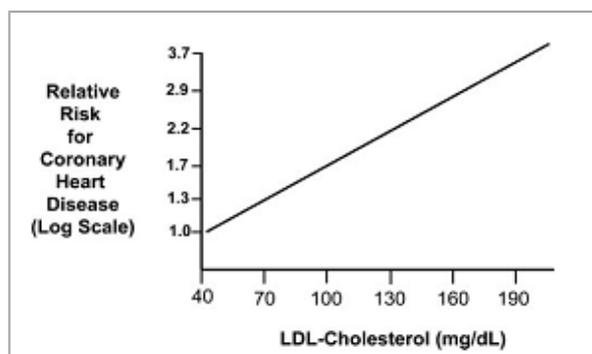


Figura 1. Relación logarítmica entre niveles de LDLc y riesgo relativo de cardiopatía isquémica. Tomada de Grundy et al 2.

Actualmente las estatinas constituyen los fármacos más utilizados para el tratamiento de la dislipemia. Su principal acción es inhibir competitivamente la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, la cual cataliza la biosíntesis de colesterol a nivel hepático, ejerciendo un efecto de grupo. Como consecuencia disminuyen los niveles de LDLc, de triacilglicerol (TAG), y se necesitan más estudios para valorar el efecto sobre el HDL colesterol (HDLc).³ Evidencia más reciente sugiere que los beneficios de las estatinas pueden deberse a efectos pleiotrópicos ó no-hipolipemiantes, aunque

es necesario continuar investigando para determinar su relevancia clínica. Se ha implicado a la estatinas en la restauración y mejoría de la función endotelial, en la atenuación de la remodelación vascular, en la inhibición de la respuesta inflamatoria, y quizá en la estabilización de placas ateroescleróticas. 4

Esta nueva guía representa la primera revisión mayor desde que el National Cholesterol Education Program presentó el programa del Adult Treatment Panel III (ATP III) en el año 2002. La actual guía representa un cambio sustancial en las recomendaciones, sobretudo en el manejo de las estatinas para disminuir el riesgo cardiovascular ateroesclerótico. En el estudio de Michael y cols. se estimó que el número de personas adultas que son elegibles para tratamiento con estatinas se incrementaría en 12,8 millones en Estados Unidos (EE.UU.), y este grupo sobretudo está compuesto por los adultos de avanzada edad sin enfermedad cardiovascular (grupo de prevención primaria). 5

Cada recomendación fue elaborada siguiendo el formato del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) en clase de recomendación: I, IIa, IIb y III y nivel de evidencia: A, B, C, D y E, que están claramente detalladas al inicio del documento. 1

Los objetivos específicos de esta guía son: prevenir las EAC en personas con factores de riesgo y mejorar la calidad de vida de los pacientes con la EAC ya desarrollada, a través de hábitos saludables, y fundamentalmente tratamiento con estatinas; así como promover normas y políticas para la óptima atención al paciente y su salud cardiovascular.¹ Si bien la guía destaca la importancia de los cambios de los estilos de vida no los describe de forma pormenorizada.

En cuanto a la metodología utilizada para la elaboración de la guía, se analizaron Ensayos Clínicos Controlados (ECC) y metaanálisis desde 1995 hasta 2013, sin considerar otro tipo de evidencia. Para dicha búsqueda se realizaron las siguientes preguntas clínicas: ¿Cuál es la evidencia para una “meta” del colesterol LDL y no-HDL en la prevención secundaria y primaria de EAC? Y para la prevención primaria y secundaria, ¿cuál es el impacto en el nivel de lípidos, en la eficacia y seguridad de los fármacos hipolipemiantes? 1

La guía describe los objetivos terapéuticos en función del descenso relativo esperado del LDLc, independientemente del valor absoluto inicial de LDLc, y ya no se definen como en guías previas puntos de corte de LDLc o HDLc (en valores absolutos) como metas a lograr.

El tomar en cuenta valores relativos y no absolutos de LDL c puede justificarse por tres razones: primero, que los ensayos clínicos utilizan estatinas a las dosis máximas toleradas y no hay estudios de titulación de éstas; segundo, que el uso de objetivos fijos puede conducir a tratamientos insuficientes en sujetos con LDLc próximos al nivel recomendado; tercero, que es difícil establecer dónde está el límite del beneficio, dado que el LDLc no se comporta como “curva J” (a diferencia de la presión arterial), es decir que no se observan efectos adversos por el propio hecho de seguir reduciendo sus valores.

Los objetivos de tratamiento se dividen en tres grandes grupos: alta intensidad (descenso LDLc \geq 50%), moderada intensidad (descenso LDLc entre 30% y 50%), y de baja intensidad (descenso de LDLc menor a 30%).¹ En la siguiente tabla se especifica qué estatina y a qué dosis son recomendadas.

Tabla 1. Terapia con estatinas de alta – moderada – baja Intensidad. (Utilizadas en los ECC revisados por el Panel de Expertos)*

Terapia con estatinas de Alta Intensidad	Terapia con estatinas de Moderada Intensidad	Terapia con estatinas de Baja Intensidad
Dosis diaria descende LDLc en promedio, en aprox. \geq 50%	Dosis diaria descende LDLc en promedio, en aprox. 30% a 50%	Dosis diaria descende LDLc en promedio < 30%.
Atorvastatina 40–80 mg Rosuvastatina 20- 40 mg	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5- 10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40- 80 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg bid Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg
* La respuesta individual a la terapia con estatinas varió en los ECC y debería esperarse variaciones en la práctica clínica.		

La guía recomienda que toda persona mayor de 21 años realice prevención primaria de EAC, mediante modificaciones del estilo de vida. Además de este pilar no farmacológico, se identifican 4 grupos de pacientes adultos que se benefician del uso de estatinas, en los cuales la reducción del riesgo de EAC superarían los efectos adversos de estos fármacos¹:

1- Individuos con clínica de EAC, definida como: Síndrome Coronario Agudo, antecedentes de Infarto Agudo de Miocardio (IAM), angina estable o inestable, ECV, revascularización o enfermedad arterial periférica. En este grupo la guía recomienda comenzar tratamiento con estatinas de alta intensidad (I A), en los menores de 75 años que no recibían antes o aumentar la dosis en los que ya las recibían (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40mg), recordando que se pueden hacer ajustes de dosis según la tolerancia, pero centrándose en que el objetivo es disminuir al menos 50% el LDLc.

2- Elevación primaria de LDL >190 mg/dL, en este grupo lo primero a evaluar son causas secundarias de dislipemia. Los individuos de este grupo con esta hiperlipidemia primaria tienen alta probabilidad de desarrollar EAC a lo largo de su vida, muy probablemente por razones genéticas, por tanto la guía recomienda comenzar con estatinas de alta intensidad (I B).

3- Pacientes diabéticos de entre 40 y 75 años con LDL de 70-189 mg/dL y sin clínica de EAC, la guía recomienda que se debe iniciar estatinas a moderada intensidad en este grupo de pacientes (I A). A pesar de la ausencia de ensayos clínicos del uso de estatinas de alta intensidad en pacientes diabéticos (tipo 1 y 2) de 40 a 75 años, la guía sugiere que es razonable el uso de estos fármacos en dosis de alta intensidad en los pacientes que se calcule un riesgo estimado mayor a 7,5% de padecer EAC a 10 años (IIa E). También se destaca que en individuos mayores de 75 años el uso de estatinas debe ser individualizado teniendo en cuenta el riesgo de efectos adversos, las interacciones farmacológicas y las preferencias del paciente.

4- Individuos sin evidencia clínica de EAC o diabetes, con LDL de 70-189 mg/dL y un riesgo estimado a 10 años de EAC mayor a 7,5%, este grupo de pacientes con edad entre los 40 y 75 años, sin hiperlipidemia, son los pacientes que han generado gran discusión a nivel mundial, dado que constituyen un grupo que al estimarse un alto riesgo de EAC se les indica estatinas. En este grupo la guía es clara que cuando existe ese riesgo > a 7,5% de EAC a 10 años, es necesario administrar estatinas de moderada y hasta de alta intensidad, según tolerancia (I A). En individuos con un riesgo entre 5-7,5% el tratamiento debe de ser individualizado, incluyendo variables como la historia familiar de EAC prematura, LDL > 160, Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCRas) >2, entre otros.

En definitiva se continúa recomendando el uso de estatinas para la prevención de eventos cardiovasculares mortales y no mortales, con un alto nivel de evidencia en reducción de la mortalidad total en los individuos con un historial de eventos anteriores (prevención secundaria). El panel de expertos no encontró evidencia de que agregar hipolipemiantes no-estatinicos al tratamiento con estatinas disminuya la mortalidad cardiovascular.

En los individuos sin historia previa de eventos (prevención primaria), si bien existen estudios que muestran una tendencia a reducir la mortalidad total en los individuos con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular tratados con estatinas, los beneficios no son tan significativos. El quid de la prevención primaria es poder definir e identificar a los pacientes con alto riesgo de EAC, que obtengan un importante beneficio con un tratamiento farmacológico, recordando que son personas sanas en las que se buscaría retrasar el desarrollo de la enfermedad.

Para estimar el riesgo en prevención primaria, la guía recomienda utilizar el "Pooled Cohort Risk

Assessment Equations”, que incorpora datos de grandes cohortes (disponible en <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>) . En la guía se explicita la validez interna y externa de esta herramienta. Las variables que utiliza son sexo, edad, raza, colesterol total, HDL, presión arterial sistólica, tratamiento antihipertensivo, diabetes y tabaquismo.

Según diferentes especialistas la edad es el principal determinante de la variación del riesgo, tan es así que dos individuos con iguales factores de riesgo pero con diferente edad, podrían estar por encima o debajo del valor de corte de 7,5% de EAC a 10 años. Muchos autores, como Ridker y Cook sostienen a través de un estudio comparativo que “la nueva predicción de riesgo del ACC/AHA sobreestima los riesgos observados, doblando el riesgo real observado.”⁶ Sin embargo Psaty y Weiss afirman que mientras el puntaje de riesgo del ATP III de 2002 permitió identificar a 31.9% de pacientes evaluados como elegibles para el tratamiento con estatinas debido a un riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años $\geq 10\%$, la nueva herramienta de valoración de riesgo identifica como elegibles a 32.9%, por tanto se solapan 75%. 7

Es fundamental pensar qué significa el beneficio de las estatinas en prevención primaria, ya que es el grupo de individuos que aumentaría notoriamente la prescripción si se siguieran las recomendaciones de la nueva guía. En un metaanálisis de 10 ensayos clínicos (70.388 personas con factores de riesgo, sin EAC) sobre el uso de estatinas en prevención primaria, Brugts y col., encontraron una media de seguimiento de 4.1 años, durante la cual el tratamiento con estatinas redujo la mortalidad total (OR 0.88, 95% IC, 0.81 a 0.96), los eventos coronarios mayores (OR 0.70, 95 % IC, 0.61 a 0.81) y los eventos cerebrovasculares mayores (OR 0.81, 95% IC, 0.71 a 0.93).⁸ Es interesante analizar que esta reducción de riesgo relativo en mortalidad total de 12 %, proviene de una reducción de riesgo absoluto de 0.6% (5.1% con estatinas vs 5.7% en controles). Si se calcula el número necesario a tratar (NNT) es de 167. Esto significa que es necesario tratar con estatinas a 167 individuos durante una media de 4 años para prevenir 1 muerte. Este dato surge del análisis de un solo metataanálisis, pero cuando se revisan otros metaanálisis incluso no se previenen muertes, por lo que se debe ser cauteloso al interpretar estos resultados.

Los efectos adversos potencialmente graves más frecuentes de las estatinas son miopatía, hepatotoxicidad y diabetes. También se han descrito cataratas e insuficiencia renal, así como astenia, disfunción sexual y fatiga con el ejercicio. La miopatía es el efecto adverso más frecuente abarcando el espectro desde mialgias (190 por 100.000 pacientes/año) hasta rabdomiólisis (1,6 por 100.000 pacientes año). El riesgo de miopatía, así como de hepatotoxicidad y diabetes, son dosis dependiente.⁹ La guía menciona factores predisponentes para desarrollar estos efectos adversos en los cuáles se recomienda tener precaución: insuficiencia renal o hepática; historia de intolerancia a estatinas o enfermedades musculares; elevación > 3 veces en niveles de transaminasas hepáticas (ALT); uso concomitante de fármacos que afecten metabolismo de estatinas; y edad mayor a 75 años.¹

La monitorización terapéutica recomendada por la guía se basa en: realizar CPK al inicio del tratamiento en pacientes con riesgo de miopatía (IIa E) y a aquellos que durante el tratamiento experimenten síntomas sugestivos de miopatía (IIa E) pero no rutinariamente (I A); medir niveles de transaminasas antes de iniciar el tratamiento (I B) y durante el tratamiento medir la función hepática sólo en caso de síntomas sugestivos de hepatotoxicidad (IIa C)¹; y para valorar la adherencia utilizar perfil lipídico, primero al inicio, luego entre 4 y 12 semanas, y luego cada 3 a 12 meses. (I A).¹

En suma, la guía aporta evidencia consistente que apoya la toma de decisiones clínicas en cuánto al manejo de la dislipemia para reducir el riesgo cardiovascular, pero no reemplaza el juicio clínico

dada la importancia de la individualización que debe hacerse de cada tratamiento.

Se recomienda disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares con el tratamiento con estatinas a las dosis máximas probadas, identificando 4 grupos de pacientes bien definidos. Tanto atorvastatina como rosuvastatina se recomiendan cuando está indicado un régimen de tratamiento de alta intensidad. A diferencia de las guías previas, en la guía analizada no se plantean puntos de corte en los niveles de LDLc como objetivos terapéuticos ni se recomienda la monitorización paraclínica universal.

Es importante seguir de cerca la evidencia sobre el uso de estatinas en prevención primaria. Estos individuos sin enfermedad aterosclerótica, son el blanco del notable incremento previsto en la prescripción de este grupo farmacológico, a pesar de que el beneficio en la morbimortalidad no ha demostrado ser tan consistente. En una sociedad donde la “medicalización” es un proceso de la actualidad¹⁰, desde la medicina se requiere ser críticos frente a la evidencia e individualizar tanto el tratamiento de enfermedades, como la difícil tarea de prevenirlas. Para el caso de las estatinas el desafío es identificar con mayor precisión los individuos con un balance beneficio-riesgo favorable, de modo de hacer más racional su uso y evitar caer en la “estatinización” de la sociedad.

Bibliografía

1. Stone NJ y col. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. [Circulation](#) . 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45.
2. Grundy et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.
3. Thomas P. Bersot. “Farmacoterapia de la hipercolesterolemia y la dislipemia”, Cap 31:877-908, en “Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.” 12° edición Mc Graw Hill Interamericana, Méjico DF, 2011.
4. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009;15(5):467–478.
5. Michael J. Pencina, Ph.D., Ann Marie Navar-Boggan, M.D., Ph.D., Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D., Ken Williams, M.S., Benjamin Neely, M.S., Allan D. Sniderman, M.D., and Eric D. Peterson, M.D., M.P.H. Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample. *N Engl J Med* 2014; 370:1422-1431
6. Ridker PM y Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *The Lancet* 2013; 382: 1762-65.
7. Psaty BM y Weiss NS. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol. A fresh interpretation of old evidence. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):461-2.
8. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
9. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. “Estatinas: la otra cara de la moneda.” *Butlletí Groc*. Vol 26, N°4. Oct-Dic 2013 .
10. Tamosiunas G. La prescripción de medicamentos en una sociedad medicalizada. Editorial de Boletín Farmacológico, Marzo de 2014. Disponible en: www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy