

Guías clínicas de lípidos

Dr. Edgardo Sandoya

Médico. Cardiólogo. Profesor de Medicina Basada en Evidencia.
Facultad de Medicina CLAEH. Punta del Este. Uruguay



Resumen: La guía norteamericana para el manejo de lípidos se enfoca en el tratamiento del colesterol con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular en adultos, formulando diversas recomendaciones, las que en muchos casos implican un cambio del paradigma dominante hasta el momento.

La guía identifica cuatro grupos de pacientes que se benefician del tratamiento con estatinas en prevención primaria y secundaria, poniendo el énfasis en su empleo en diferentes intensidades de tratamiento sin recomendar niveles de colesterol a alcanzar.

Los expertos norteamericanos proponen emplear una nueva ecuación para calcular el riesgo cardiovascular en prevención primaria y enfatizan en la importancia de estimular un estilo de vida apropiado.

Al igual que lo sucedido con la guía de hipertensión arterial, la presente guía de lípidos tiene la fortaleza de haber sido elaborada en base a la mejor evidencia disponible mediante un proceso transparente, pero como se centró en responder tres preguntas, su alcance es más limitado, lo que constituye su principal debilidad.

Palabras clave: guías de práctica clínica, lípidos, estatinas.

Abstract: American guideline to lipid management focuses on cholesterol treatment in order to reduce cardiovascular risk in adults, formulating a number of recommendations, which in many cases involve a change in the dominant paradigm.

The guide identifies four groups of patients benefit from statin therapy in primary and secondary prevention, with emphasis on their use in different treatment intensities without recommending cholesterol levels to achieve.

American experts propose to use a new equation to calculate cardiovascular risk in primary prevention and emphasize the importance of encouraging a good lifestyle.

Like what happened with the guidance of hypertension, this guide lipid has the strength that has been developed based on the best available evidence through a transparent process, but as focused on answering three questions, their range is more limited, which is its main weakness.

Key words: clinical practice guidelines, lipids, statins.

Novedades que promueven el cambio de práctica

Al igual que lo ocurrido cuando se publicaron las guías de hipertensión arterial,^(1,2) las últimas guías norteamericanas de lípidos tuvieron marcado impacto en la comunidad médica internacional, debido a que introdujeron cambios importantes respecto a las recomendaciones formuladas previamente.⁽³⁾

Desde hace varias décadas, el *National Cholesterol Education Program (NCEP)*, de EE.UU. ha formulado recomendaciones para identificar y tratar el colesterol sanguíneo elevado con el objetivo de reducir el riesgo de cardiopatía isquémica. En los años 80 conformó un grupo de tratamiento del adulto (*ATP*), convocando a expertos de asociaciones profesionales, programas comunitarios, organizaciones voluntarias y agencias gubernamentales.

En 1988, éste produciría el primer reporte, conocido como grupo de tratamiento del adulto I (*ATP I*), en el que se planteó una estrategia para la prevención primaria en individuos con colesterol LDL > 160 mg/dl, o en aquellos con niveles entre 130 y 159 mg/dl y otros dos factores de riesgo.⁽⁴⁾ El reporte tendría amplia difusión a escala internacional, pasando a ser referencia obligatoria en este campo de la medicina. En 1993 el grupo de tratamiento del adulto II (*ATP II*) reafirmaría este concepto, a lo que agregaría la recomendación de manejo intensivo del LDL en pacientes con enfermedad coronaria, estableciendo la necesidad de alcanzar un valor <100 mg/dl.⁽⁵⁾ En 2001 el ATP III introdujo un programa para modificar el estilo de vida, el cálculo de riesgo mediante el Score de Framingham y objetivos secundarios para el colesterol no-HDL.⁽⁶⁾

En 2004, finalmente, vio la luz una actualización del ATP III, luego que se publicasen 5 grandes ensayos clínicos randomizados (ECR) de estatinas. Su principal cambio

E-mail: esandoya@claeht.edu.uy

fue establecer un objetivo de LDL <70 mg/dl en pacientes de riesgo muy alto.⁽⁷⁾

La guía actual

En 2007, el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), de quien depende el *National Cholesterol Education Program*, conformó grupos de expertos para actualizar las guías acerca del colesterol elevado, hipertensión y sobrepeso-obesidad.⁽⁸⁾

Transcurrió 2011 cuando el *Institute of Medicine* (IOM) publicó el informe *Guías clínicas en las que podemos confiar*, en el que estableció la preocupación acerca de la calidad de las guías de práctica clínica (GPC) y el rigor con que éstas eran elaboradas.⁽⁹⁾ En el informe estableció que para mejorar su calidad y para que sean dignas de confianza, las GPC debían reunir una serie de características (Ver Tabla 1), lo que impactó de manera marcada en aquellas que se hallaban en desarrollo.

En 2013 el NHLBI redefinió su misión, estableciendo que se centraría en generar conocimiento mediante revisiones sistemáticas rigurosas, las que podrían ser empleadas por sociedades profesionales del área para elaborar GPC basadas en evidencia de alta calidad.⁽¹⁰⁾ De acuerdo a lo que establece el NHLBI, sus revisiones sistemáticas son las más rigurosas llevadas a cabo hasta la fecha, dado que se desarrollan siguiendo un modelo de precisión inigualada en este campo.⁽¹¹⁾

Es así que la GPC, que nos ocupa, fue elaborada por un grupo de trabajo conformado por el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) en base a la revisión llevada a cabo por el NHLBI.

Atendiendo a la recomendación del IOM esta GPC, a diferencia de otras del ACC/AHA, no constituye un compendio de información clínica, sino que es más limitada en su alcance (al igual que lo que sucedió con la de hipertensión arterial), poniendo el foco en las que los expertos entendieron que eran las principales preguntas del tema.

Metodología de trabajo

El grupo de expertos elaboró preguntas críticas empleando para ello el formato PICOTSS (población, intervención, comparación, resultados, tiempo, escenario y diseño del estudio), luego de lo cual seleccionó las tres que consideró más relevantes para la práctica clínica.⁽¹²⁾

1. ¿Qué evidencia existe respecto a objetivos de colesterol LDL (LDL) y colesterol no-HDL en prevención secundaria?
2. ¿Qué evidencia existe respecto a objetivos de LDL y colesterol no-HDL en prevención primaria?
3. ¿Cuál es el impacto en los niveles de lípidos, eficacia y seguridad de los fármacos específicos utilizados para el manejo de los lípidos en prevención primaria y secundaria en general, y en subgrupos seleccionados?

Luego de definir criterios de inclusión y de exclusión de los estudios que se podrían emplear para responder a cada pregunta, se elaboró una estrategia de búsqueda, la que se llevó a cabo en las bases de datos bibliográficas.

Dos revisores independientes revisaron miles de resúmenes y de trabajos completos para identificar los artículos originales, revisiones sistemáticas, y/o metaanálisis pertinentes. Aplicando un procedimiento de validación riguroso se aseguró que los artículos seleccionados cumplieren con los criterios de inclusión/exclusión preestablecidos. Dos evaluadores independientes determinaron la calidad de cada estudio y resumieron la información en tablas detalladas de evidencia.

A partir de esas tablas el grupo del ACC/AHA elaboró las recomendaciones de acuerdo a los criterios del NHLBI, los que catalogan a la fuerza de las recomendaciones en grados que van desde el A hasta el N (Ver Tabla 2).⁽¹³⁾ Cuando a su juicio no existió evidencia respecto a un punto no formularon recomendaciones.

En la mayoría de los casos la fuerza de las recomendaciones estuvo alineada con la calidad de la evidencia (Ver Tabla 3); sin embargo, en algunas circunstancias los autores las formularon sin este sustento, como por ejemplo la cesación de tabaquismo para reducir el riesgo cardiovascular (CV). Estas situaciones fueron limitadas y su racionalidad fue explicada por el grupo de trabajo.

Novedades de la guía

La presente guía se centra en el tratamiento del colesterol para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (CV) aterosclerótica en adultos, para lo cual plantea diversas recomendaciones, muchas de las cuales implican un cambio del paradigma predominante hasta el momento. Dado este hecho resulta conveniente destacar cuáles han sido esas novedades de la guía, las que se presentan en la Tabla 4.⁽⁸⁾

Estándares del IOM para la elaboración de GPC

1	Establecer la transparencia
2	Manejo del conflicto de interés
3	Composición multidisciplinaria y balanceada de expertos, clínicos y población afectada por la guía
4	Realizarse mediante revisión sistemática que cumpla con los estándares de IOM
5	Establecer la evidencia en la que se basa y calificar la fuerza de las recomendaciones
6	Detallar de manera precisa la acción recomendada y las circunstancias para ello
7	Revisión externa
8	Mecanismo de actualización

Tabla 1

Fuerza de las recomendaciones del NHLBI

Grado	Fuerza de las recomendaciones
A	Fuerte <i>Existe elevada certeza basada en evidencia de que el beneficio neto es sustancial</i>
B	Moderada <i>Existe moderada certeza basada en evidencia de que el beneficio es sustancial o existe elevada certeza de que el beneficio es moderado</i>
C	Débil <i>Existe al menos moderada certeza basada en evidencia de que existe un pequeño beneficio neto (beneficio menos riesgos)</i>
D	En contra <i>Existe al menos moderada certeza basada en evidencia de que no tiene beneficio neto o que los riesgos superan a los beneficios</i>
E	Opinión de expertos <i>Existe insuficiente evidencia o la evidencia es confusa o conflictiva, pero esto es lo que el comité recomienda. No es claro el beneficio neto. No se puede determinar el balance riesgo/beneficio debido a que no existe evidencia, es insuficiente, no es clara o es conflictiva, pero el comité piensa que es importante brindar orientación clínica y hacer una recomendación. Se recomienda más investigación en esta área</i>
N	Ni a favor ni en contra <i>Existe insuficiente evidencia o la evidencia es confusa o conflictiva. No es claro el beneficio neto. No se puede determinar el balance riesgo/beneficio debido a que no existe evidencia, es insuficiente, no es clara o es conflictiva, pero el comité piensa que no se debe realizar ninguna recomendación. Se recomienda más investigación en esta área</i>

Tabla 2

Recomendaciones

Las recomendaciones planteadas abordan los diferentes aspectos del manejo del colesterol para reducir el riesgo de eventos CV:

- enfatizan en la necesidad de promover un estilo de vida apropiado,
- definen cuatro grupos que se benefician del tratamiento con estatinas,

- no recomiendan niveles de LDL a ser alcanzados introduciendo el concepto de intensidad del tratamiento con estatinas,
- promueven una nueva forma de calcular el riesgo CV,
- brindan orientación acerca del seguimiento y
- abordan aspectos referidos al riesgo-beneficio de estos fármacos así como al manejo de sus eventos adversos.⁽¹⁴⁾

Tipo de evidencia que fundamenta las recomendaciones del NHLBI

Tipo de evidencia	Nivel o calidad
<ul style="list-style-type: none"> • ECR bien diseñados y bien ejecutados que representan de manera adecuada a las poblaciones a los cuales son aplicados y evalúan directamente los efectos a nivel sanitario. • Metaanálisis de tales estudios. <p>Alta certeza de la estimación del efecto. Es poco probable que nueva investigación cambie nuestra confianza en la estimación del efecto</p>	Alta
<ul style="list-style-type: none"> • ECR con limitaciones menores que afectan la confianza o la aplicabilidad de los resultados. • Estudios controlados no randomizados bien diseñados, bien ejecutados y estudios observacionales bien diseñados y bien ejecutados • Metaanálisis de tales estudios. <p>Moderada certeza acerca de la estimación del efecto. Nueva investigación puede afectar nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación</p>	Moderada
<ul style="list-style-type: none"> • ECR con defectos mayores. • Estudios controlados no randomizados y estudios observacionales con limitaciones mayores que afectan la confianza o la aplicabilidad de los resultados. • Observaciones clínicas no controladas sin un grupo de comparación adecuado (por ejemplo serie de casos, reporte de caso). • Estudios fisiológicos en humanos. • Metaanálisis de tales estudios. <p>Baja certeza acerca de la estimación del efecto. Investigación posterior es probable que tenga un impacto en nuestra confianza para estimar el efecto y es probable que cambie la estimación</p>	Baja

Tabla 3

- Por otro lado no aconsejan iniciar estatinas en adultos con insuficiencia cardíaca clase II, III o IV o en hemodiálisis de mantenimiento.
- Asimismo, dado que en los Ensayos Clínicos Randomizados con fármacos no estatinicos para el control del colesterol no se logró demostrar reducción de eventos CV, el panel solo recomienda el empleo de estatinas para reducir el riesgo CV.

Fomentar la adhesión a un estilo de vida saludable

Dado que un estilo de vida saludable es esencial para la salud CV, recomiendan una dieta baja en grasas saturadas, grasas trans y sodio, haciendo hincapié en el consumo de verduras, frutas, granos enteros, productos lácteos bajos en grasa, aves, pescado, legumbres, aceites vegetales y frutos secos. Asimismo, aconsejan limitar dulces, bebidas con azúcar y carnes rojas, a la vez que realizar actividad física aeróbica regular. Los adultos deben mantener un

peso corporal saludable, evitar fumar y controlar la hipertensión y la diabetes cuando estas están presentes.

Cuatro grupos de pacientes se benefician de las estatinas

Los Ensayos Clínicos Randomizados identificados en la revisión sistemática de la evidencia muestran *reducción consistente de eventos CV con estatinas, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria*. De acuerdo a los expertos una excepción a esto lo constituyen los pacientes con insuficiencia cardíaca y/o que reciben hemodiálisis de mantenimiento.

Los resultados también apoyan que estos fármacos previenen tanto los eventos CV mortales como los no mortales.

El tratamiento con estatinas puede reducir la gran carga de discapacidad por accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, del cual las mujeres están en mayor riesgo. Además se encontró un alto nivel de evidencia de que las estatinas

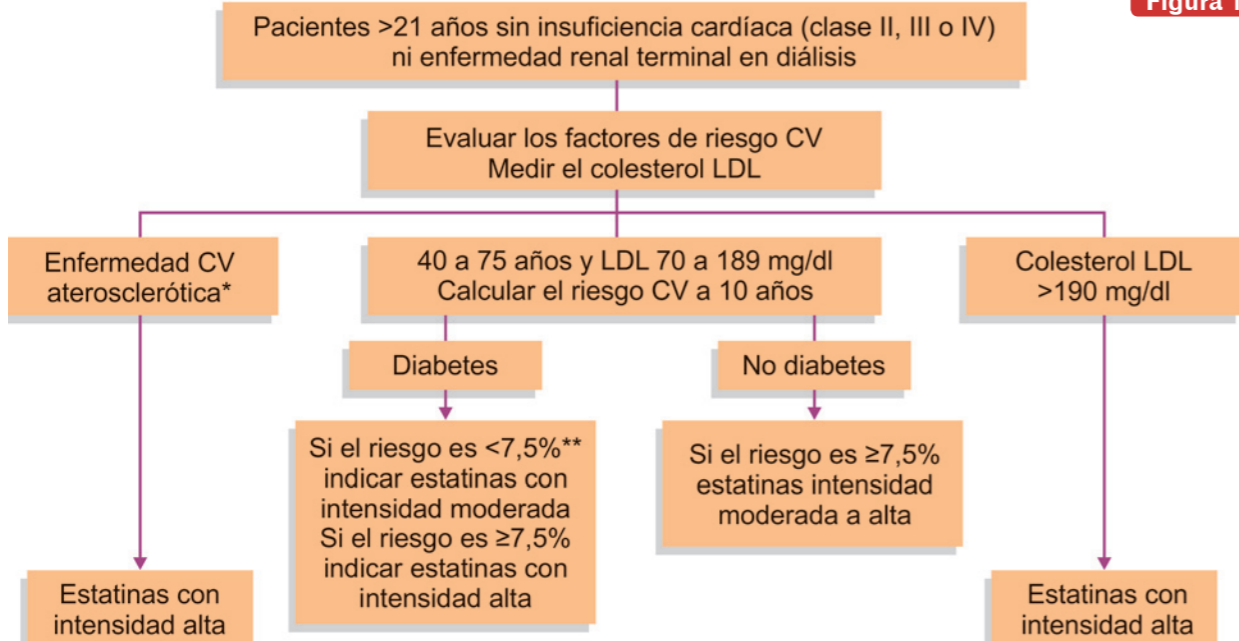
Novedades de la guía

Novedad	Desarrollo
Existen cuatro grupos en que se reduce el riesgo de eventos CV	<ul style="list-style-type: none"> • Se identificaron cuatro grupos en prevención primaria y secundaria que se benefician en la reducción de eventos CV. • Se identificaron diferentes intensidades de tratamiento con estatinas en prevención primaria y secundaria.
Nueva perspectiva acerca de objetivos de colesterol LDL y colesterol No-HDL	<ul style="list-style-type: none"> • No se encontró evidencia que avale el uso de valores objetivo de colesterol LDL y/o colesterol No-HDL. • Se recomienda emplear una intensidad de estatinas apropiada en los que más probablemente se benefician en reducir su riesgo. • Los hipolipemiantes diferentes a estatinas no ofrecen beneficio en la reducción de riesgo comparado a su potencial de efectos adversos en la prevención de rutina.
Evaluación del riesgo CV global en prevención primaria	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda emplear la nueva Ecuación de Cohortes Combinadas para estimar el riesgo a 10 años. • Al identificar mejor a los individuos de más alto riesgo, se enfoca en los que más probablemente se benefician. • En base a datos de ECR se establecen los grupos de alto riesgo que pueden no beneficiarse. • Antes de iniciar el tratamiento con estatinas se recomienda la discusión entre clínico y paciente.
Recomendaciones de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • La guía empleó ECR para identificar consideraciones de seguridad importantes en individuos que reciben tratamiento para reducir el riesgo CV. • Emplear los ECR para determinar los efectos adversos facilita la comprensión del beneficio neto de la terapéutica con estatinas. • Se provee asesoramiento experto acerca del manejo de los efectos adversos asociados a las estatinas, incluyendo síntomas musculares.
Rol de los biomarcadores y los test no invasivos	<ul style="list-style-type: none"> • La decisión de tratar a individuos seleccionados que no están incluidos en los cuatro grupos que se benefician de las estatinas pueden ser tomadas atendiendo a otros factores.
Futuras actualizaciones de la guía	<ul style="list-style-type: none"> • Esta es una guía basada en evidencia referida al tratamiento del colesterol para reducir el riesgo CV. • Futuras actualizaciones se basarán en ella para abordar el manejo de trastornos lipídicos complejos y perfeccionar la estratificación de riesgo, atendiendo a la revisión crítica de los datos emergentes. • Se necesitan ECR que comparen las estrategias terapéuticas alternativas para informar a las futuras guías basadas en evidencia acerca del óptimo encare en la reducción de riesgo CV.

Tabla 4

Guía para el uso de estatinas en pacientes con riesgo CV aumentado

Figura 1



* Síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho estable, revascularización coronaria o arterial, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico.
 ** Riesgo calculado mediante el Escore de Cohortes Combinadas. En este el riesgo de 7,5% a 10 años equivale al 20% en el escore de Framingham.

Los pacientes con mayor riesgo de efectos adversos de las estatinas (disfunción hepática o renal, afecciones serias coexistentes, antecedente de intolerancia a la estatinas, uso concomitante de fármacos que afectan el metabolismo de las estatinas o elevación inexplicada de TGP >3 veces por encima de lo normal deben recibir tratamiento con estatinas de intensidad moderada a pesar de que estaría indicado el uso de alta intensidad.

reducen la mortalidad total en individuos con eventos CV. En individuos sin historia previa CV hay evidencia moderada de que las estatinas reducen la mortalidad total en aquellos con mayor riesgo. Dos metaanálisis, publicados luego que se había finalizado la revisión sistemática, proporcionan fuerte evidencia de que las estatinas reducen la mortalidad en prevención primaria.^(15,16)

En base a estos elementos los expertos consideraron que existe fuerte evidencia que la reducción de eventos CV con estatinas supera a los eventos adversos derivados de su empleo en cuatro grupos de pacientes (Ver Figura 1):

1. Enfermedad CV aterosclerótica establecida (*síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho estable, revascularización coronaria o arterial, ACV, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica*), en cuyo caso se emplean para la prevención secundaria.
2. Elevación primaria de LDL >190 mg/dl.
3. Diabéticos de 40 a 75 años con LDL entre 70 y 189 mg/dl sin enfermedad CV clínica.
4. No diabéticos sin enfermedad CV clínica, LDL entre 70 y 189 mg/dl y riesgo CV a 10 años >7,4% con el nuevo escore de riesgo (equivalente a 20% en el de Framingham).

Al mismo tiempo establecen que existe evidencia moderada para considerar el tratamiento con estatinas en prevención primaria de individuos con riesgo a 10 años de 5% a 7,5%.

La evidencia es insuficiente para apoyar metas específicas de LDL o de colesterol no-HDL

Los Ensayos Clínicos Randomizados con estatinas, otros fármacos o ambos no compararon dosis ajustadas de acuerdo a diferentes objetivos de LDL.

Estos estudios compararon dosis fijas de estatinas con controles no tratados, o dosis de mayor intensidad con dosis moderadas, pero no fueron diseñados para evaluar el efecto de dosis ajustadas para alcanzar cierto nivel de LDL ni de colesterol no-HDL, por lo que no se encontró evidencia para avalar un nivel a alcanzar para reducir los eventos CV. El panel no encontró evidencia de que agregando fármacos (*por ejemplo, niacina*) para bajar más el colesterol no-HDL una vez que se alcanzó el nivel de LDL se reduzcan los eventos CV. Por el contrario, se encontró amplia evidencia de que debe emplearse una intensidad apropiada de estatinas para reducir los eventos en aquellos en los que es más probable que se beneficien. Por lo tanto,

Intensidad del tratamiento con estatinas*

Alta intensidad	Moderada intensidad	Baja intensidad
<i>Dosis diarias que bajan el LDL ≥50% en promedio</i>	<i>Dosis diarias bajan el LDL 30% a 49% en promedio</i>	<i>Dosis diarias bajan el LDL <30% en promedio</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 40 a 80 mg • Rosuvastatina 20 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 10 mg • Simvastatina 20 a 40 mg • Pravastatina 40 mg • Rosuvastatina 10 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Simvastatina 10 mg • Lovastatina 20 mg

*Dosis derivadas de los resultados de los ECR

Tabla 5

no realizan recomendaciones basadas en evidencia acerca del uso de niveles objetivo de tratamiento para guiar el uso de estatinas.

Tratar hasta un determinado objetivo puede resultar en una intensidad subóptima, o en la adición de otros fármacos en ausencia de evidencia avalada por ECR de que la terapéutica combinada mejora los resultados.

Indicar la intensidad apropiada de estatinas

Un nuevo concepto que se introduce es el de emplear una *intensidad apropiada* de estatinas para reducir el riesgo CV y minimizar los efectos adversos. De acuerdo a las dosis empleadas en los ECR definieron tres categorías

de intensidad para su empleo: *alta, moderada y baja*, las que reducen el LDL en promedio >49%, de 30% a 49% y >30% respectivamente (Ver Tabla 5).

Sobre la base de evidencia fuerte proveniente de ECR, se recomienda indicar estatinas con *alta intensidad* en adultos <76 años con enfermedad CV clínica sin contraindicaciones, mientras que se recomienda hacerlo con *intensidad moderada* si existen posibles problemas de seguridad y en >75 años.

En prevención primaria se recomienda tratamiento con alta intensidad con LDL > 190 mg/dl, mientras que en pacientes con LDL <190 mg/dl se recomienda tratamiento con intensidad moderada, pudiéndose considerar el tratamiento con alta intensidad si el riesgo a 10 años <7,5%.

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

Al elegir la intensidad de las estatinas en prevención primaria, puede considerarse la posibilidad de alto riesgo a 10 años, LDL entre 160 y 189 mg/dl, o factores adicionales que pueden influir en el riesgo. El tratamiento con estatinas con baja intensidad puede ser usado cuando no se tolera la intensidad alta o moderada.

Usar la nueva Ecuación de Cohortes Combinadas para estimar el riesgo CV a 10 años

Los autores establecen que éste es el mejor método disponible actualmente para estimar el riesgo CV a 10 años para guiar la indicación de estatinas.⁽¹⁷⁾ Esta ecuación fue desarrollada utilizando datos recientes de 5 cohortes de base poblacional financiados por el NHLBI las que fueron seguidas longitudinalmente.

Se incluyeron hombres y mujeres afroamericanos y blancos (ARIC [Atherosclerotic Risk in Communities], CHS [CV Health Study], CARDIA [Coronary Artery Risk Development in Young Adults], Framingham Heart Study y su Offspring Cohorts), y estima el riesgo a 10 años de infarto de miocardio, muerte coronaria y ACV.

Los autores refieren que cuando la ecuación fue validada en dos cohortes contemporáneas independientes (MESA [Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis] y REGARDS [Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke]), la discriminación y calibración variaron de Buena a Adecuada.

En algunos casos hubo sobreestimación del riesgo, principalmente en individuos de alto riesgo, tal vez debido al empleo de inicio de estatinas en esas cohortes después de la valoración inicial y a la duración limitada de seguimiento. Se plantea que la sobreestimación modesta del riesgo no afectará a la mayoría de las decisiones de tratamiento con estatinas en adultos con riesgo a 10 años

>7,4% debido a que la reducción de eventos excede a los efectos adversos.

Las estatinas tienen un margen aceptable de seguridad cuando se usan en individuos bien seleccionados y se controlan de manera adecuada

Existe fuerte evidencia proveniente de Ensayos Clínicos Randomizados acerca de la seguridad de las estatinas cuando se utilizan de manera apropiada en pacientes adecuadamente seleccionados a quienes se realiza una evaluación periódica. Se recomienda ajustar su intensidad en individuos >75 años con antecedentes de intolerancia a estatinas u otras características que así lo justifiquen, o en quienes reciben medicamentos que pueden aumentar sus efectos adversos.

No se recomienda el control rutinario de TGP ni de CK, los que deben ser evaluados cuando existan elementos sugestivos de hepatotoxicidad o miopatía.

Dado el potencial para disminuir los eventos CV y la mortalidad, es necesario confirmar la relación de los síntomas musculares al tratamiento con estatinas. Por ello se recomienda explorar la historia de síntomas musculares antes de iniciar las estatinas, y realizar un seguimiento cuidadoso de los síntomas durante la interrupción y su reinstalación. La miopatía grave, la rabdomiolisis, y tal vez el ACV hemorrágico son complicaciones raras del tratamiento con estatinas.

Aunque las estatinas aumentan algo el riesgo de diabetes tipo 2, la reducción del riesgo CV pesa más en la prevención secundaria o primaria con riesgo >7,4% a 10 años. En pacientes con riesgo a 10 años >4,9% el descenso del riesgo CV con estatinas con intensidad moderada pesa más que el exceso de riesgo de diabetes (Ver Tabla 6).

Beneficios y riesgos del tratamiento con estatinas ^(18,19)						
Riesgo CV a 10 años	Intensidad del tratamiento con estatinas					
	Alta			Moderada		
	NNT	NND	Beneficio neto	NNT	NND	Beneficio neto
2,5%	90	33	-57	115	82	-33
5,0%	45	33	-12	55	82	+27
7,5%	30	33	+3	37	82	+45
10%	20	33	+13	30	82	+52
15%	15	33	+18	20	82	+62
20%	10	33	+23	12	82	+70
25%	8	33	+25	10	82	+72

NNT (número necesario a tratar): número de personas a tratar para prevenir un evento CV.
NND (número necesario para dañar): número de personas tratadas para que se produzca un evento indeseado.
Balance: relación NNT/NND
Beneficio neto: cuando es de signo negativo, así resulta el balance riesgo-beneficio, cuando es de signo positivo el balance es favorable a su uso.

Tabla 6

Recomendaciones de manejo del colesterol con estatinas para reducir el riesgo CV	
Objetivo de tratamiento	Grado
No se formulan recomendaciones a favor o en contra de utilizar niveles de LDL y colesterol no-HDL en prevención primaria ni secundaria	N
Prevención secundaria	Grado
Se deben indicar estatinas de alta intensidad como tratamiento de primera línea en personas de hasta 75 años de edad que tienen enfermedad CV clínica y sin contraindicaciones	A
Con enfermedad CV clínica cuando se deberían indicar estatinas en alta intensidad, pero están contraindicadas o existen predisponentes a efectos adversos, pueden indicarse con intensidad moderada como segunda opción	A
En >75 años con enfermedad CV clínica evaluar riesgo-beneficio, interacción de drogas y preferencias del paciente para iniciar tratamiento de intensidad alta o moderada. En aquellos que las reciben y las toleran bien es razonable continuarlas.	E
Prevención primaria en individuos >21 años con LDL >189 mg/dl	Grado
Individuos con LDL >189 o triglicéridos >499 mg/dl deben ser evaluados para descartar causas secundarias de hiperlipidemia	B
En individuos con LDL >189 mg/dl deben ser tratados con estatinas en alta intensidad si no están contraindicadas. En aquellos que no lo toleran, usar la máxima dosis tolerada	B
En >20 años de edad con elevación primaria de LDL >189 mg/dl es razonable intensificar el tratamiento con estatinas hasta conseguir una reducción de al menos 50% del LDL	E
En individuos no tratados >20 años de edad con elevación primaria de LDL >189 mg/dl, después que se ha alcanzado la máxima intensidad de estatinas, se puede considerar adicionar un fármaco no estatinico para bajar más el LDL. Evaluar el potencial riesgo beneficio, interacciones farmacológicas y preferencias del paciente	E
Prevención primaria en individuos con diabetes y LDL entre 70 y 189 mg/dl	Grado
En individuos de entre 40 y 75 años con diabetes deben indicarse o continuarse estatinas en intensidad moderada	A
En diabéticos de entre 40 y 75 años con un riesgo estimado a 10 años >7,4% es razonable indicar estatinas en alta intensidad a menos que esté contraindicado	E
En diabéticos <40 o >75 años es razonable evaluar el potencial riesgo beneficio, interacciones farmacológicas y preferencias del paciente para decidir iniciar, continuar o intensificar la terapia con estatinas	E
Prevención primaria en individuos sin diabetes y LDL entre 70 y 189 mg/dl	Grado
Con LDL entre 70 y 189 mg/dl sin enfermedad CV se debe emplear la Ecuación de Cohortes Combinada para estimar su riesgo CV a 10 años	E
Entre 40 y 75 años, LDL entre 70 y 189 mg/dl sin enfermedad CV ni diabetes y con riesgo >7,4% debe ser tratados con estatinas de intensidad alta o moderada	A
Es razonable indicar estatinas de moderada intensidad entre 40 y 75 años con LDL entre 70 y 189 mg/dl sin enfermedad CV ni diabetes y un riesgo entre 5 y 7,4%	C
Antes de iniciar tratamiento con estatinas en la prevención primaria entre 40 y 75 años con LDL entre 70 y 189 mg/dl sin enfermedad CV clínica ni diabetes es razonable el diálogo entre el clínico y el paciente considerando los beneficios y posibles riesgos de efectos adversos, interacción de drogas, así como sus preferencias	E
En adultos con LDL <190 mg/dl no identificados como candidatos a estatinas, o en los que el riesgo es incierto, se pueden considerar factores adicionales para decidir. Estos incluyen LDL >160 mg/dl, otra evidencia de hiperlipemia genética, historia familiar de enfermedad CV prematura (<55 años en un familiar de primer grado de sexo masculino o <65 años en uno de sexo femenino), proteína C de alta sensibilidad >2 mg/l, score de calcio >299 Agaston o mayor del percentil 74% para la edad, sexo y etnicidad o índice tobillo brazo <0,9 o el riesgo CV a lo largo de la vida. En estos individuos se pueden considerar las estatinas evaluando los potenciales beneficios, así como los riesgos de efectos adversos, interacción de drogas, y las preferencias del paciente	E
Insuficiencia cardíaca, diálisis	Grado
El panel no realiza recomendaciones ni a favor ni en contra de iniciar o discontinuar las estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica clase II, III o IV ni en hemodiálisis de mantenimiento	N

Tabla 7

Efecto del tratamiento con estatinas sobre los eventos CV mayores al reducir el LDL 1 mMol/lit (38 mg/dl) ⁽⁴⁾			
Enfermedad CV	Eventos CV al año		
	Con estatinas	Sin estatinas	Riesgo relativo (IC 95%)
Cardiopatía isquémica	4,5%	5,6%	0,79 (0,76 a 0,82)
Arteriopatía	3,1%	3,7%	0,81 (0,71 a 0,92)
Ninguna	1,4%	1,8%	0,75 (0,69 a 0,82)
Total	3,2%	4,0%	0,78 (0,76 a 0,80)

Tabla 8

Antes de indicar estatinas analizar pro y contras con el paciente, especialmente en la prevención primaria de pacientes de menor riesgo

La decisión de iniciar tratamiento con estatinas en prevención primaria debe basarse en el juicio clínico y las preferencias del paciente adecuadamente informado.

En adultos sin enfermedad CV ni diabetes con LDL <190 mg/dl, el riesgo CV a 10 años debe ser el punto de partida del intercambio médico-paciente, no siendo adecuada iniciar estatinas automáticamente.

A medida que el riesgo de eventos disminuye, también lo hace el beneficio neto de la intervención. Por lo tanto el intercambio sobre el potencial de reducción de eventos CV, efectos adversos, interacciones con otras drogas, y sus preferencias es especialmente importante en la prevención primaria de menor riesgo. Esto además brinda la oportunidad para estimular la adopción de hábitos de vida saludables y para controlar otros factores de riesgo.

Cuando una decisión basada en el riesgo es incierta, se pueden tener en cuenta otros factores tales como niveles de LDL >160 mg/dl, historia familiar de enfermedad CV prematura, riesgo alto a lo largo de la vida, proteína C reactiva de alta sensibilidad >1,9 mg/l, score de calcificación coronaria >299 Agatston, e índice tobillo-brazo <0,9.

En mayores de 75 años las condiciones comórbidas, la longevidad esperada, las consideraciones de seguridad y las preferencias del paciente deben desempeñar un papel importante en la toma de decisiones.

Seguir regularmente a los pacientes evaluando adherencia al estilo de vida y a las estatinas

Los Ensayos Clínicos Randomizados de estatinas evaluaron periódicamente el cumplimiento y la seguridad, lo que aportó mucha información al respecto. Se necesita determinar los lípidos en ayunas después de iniciar o de modificar las estatinas u otros fármacos, pero el porcentaje de reducción del nivel de LDL no debe emplearse como objetivo del tratamiento o medida de desempeño, pudiendo utilizarse para evaluar y estimular la adherencia a los hábitos de vida saludables y a las estatinas.

La evidencia indica que la evaluación de seguridad debe ser realizada solo cuando está clínicamente indicada. En los

pacientes con respuesta terapéutica inferior a la prevista, con intolerancia a la intensidad de estatinas recomendada, se debe reenfatizar en la adherencia al estilo de vida y a la medicación y deben excluirse las causas secundarias de hiperlipidemia.

En los adultos de más alto riesgo, incluyendo aquellos con hipercolesterolemia familiar, puede considerarse asociar otro tipo de medicamento que reduzca el LDL, de preferencia uno que haya mostrado reducir los eventos CV en los ECR, si la posible reducción de riesgo es mayor que los efectos adversos potenciales.

Nivel de evidencia de las recomendaciones

Como fue dicho, en la elaboración se puso especial énfasis en la calidad de la evidencia empleada para formular las recomendaciones. En la Tabla 7 se presenta cada recomendación junto al grado o fuerza de evidencia en el que se fundamenta cada una de ellas.

Prevención primaria

Dado que el uso de estatinas en prevención primaria ha sido objeto de debate durante largo tiempo, los expertos realizaron una detallada fundamentación de las indicaciones que formulan en ese grupo de pacientes:

- las estatinas son *eficaces y efectivas* para reducir el riesgo de un primer evento CV (esto ha sido reafirmado en el reciente estudio HOPE-3),⁽²⁰⁾
- se asocian a similar reducción del riesgo de eventos en los diferentes grupos estudiados (Ver Tabla 8),
- la reducción de riesgo es proporcional al descenso de LDL observado, por lo que un tratamiento más intenso reduciría más el riesgo que uno con dosis moderadas o bajas,
- la reducción de riesgo es proporcional al riesgo basal y a la intensidad del tratamiento, por lo que los pacientes de mayor riesgo van a obtener mayor beneficio,
- el riesgo de resultados adversos, incluyendo un pequeño exceso de diabetes, también parece ser proporcional a la intensidad de las estatinas, pero un evento CV importante representa un daño mucho mayor a la salud que la aparición de diabetes,
- el beneficio neto del uso de estatinas se puede considerar como la diferencia entre la reducción del riesgo de eventos CV y el exceso de riesgos, lo que podría esti-

marse como la diferencia entre el número de pacientes que es necesario tratar con estatinas para prevenir un evento (NNT) menos el número de pacientes tratados que resultaría en un caso en exceso de diabetes (NND) (Ver Tabla 5),

- la reducción de eventos depende del riesgo inicial, por lo que el beneficio en pacientes de bajo riesgo será de escasa magnitud y se acercará al riesgo de efectos adversos,
- los Ensayos Clínicos Randomizados disponibles indican un beneficio neto con estatinas moderadas a intensas a partir de un riesgo CV a 10 años >7,4% (equivalente a un riesgo >20% en la Escala de Framingham),
- con riesgo entre 5,0% y 7,4% existe beneficio neto con el tratamiento con intensidad moderada, sin embargo, el equilibrio entre reducción de riesgo/efectos adversos es menos claro, por lo que la discusión riesgo-beneficio es muy importante en estos casos.

Sobre la base de lo anterior, la guía recomienda iniciar estatinas para la prevención primaria de eventos CV con intensidad moderada o alta cuando el individuo tiene un riesgo a 10 años >7,4%, y tratamiento con intensidad moderada en pacientes con riesgo de 5,0% a 7,4%.

Intolerancia a las estatinas

En caso de aparecer eventos adversos con alta intensidad de estatinas se sugiere suspenderlas y reanudarlas cuando los síntomas hayan desaparecido, verificando si estos guardaban relación con el fármaco. Otra alternativa consiste en reducir la dosis o cambiar de estatina a un grupo de menor intensidad.

Se sugiere consultar al especialista acerca de otras opciones de tratamiento en pacientes con riesgo alto, como por ejemplo ERC, diabetes, dislipemia genéticas y en pacientes intolerantes a las diferentes estatinas.

Finalmente se recomienda no utilizar *coenzima Q10* o *vitamina D* para aumentar la adherencia o reducir efectos adversos musculares relacionados con el tratamiento con estatinas, ya que no hay evidencia de su beneficio.

Síntomas musculares

Es razonable evaluar y tratar los síntomas musculares, tales como dolor, sensibilidad, rigidez, calambres, debilidad o fatiga en pacientes tratados con estatinas, pero para evitar su discontinuación innecesaria, se sugiere obtener la historia de síntomas musculares antes de iniciar el tratamiento con ellas.

Si durante el tratamiento se presentan síntomas musculares severos, se debe suspender la estatina y evaluar CK, creatinina y mioglobiuria para descartar rhabdomiolisis.

Si durante el tratamiento se desarrollan síntomas musculares leves o moderados, discontinuar la estatina hasta que los síntomas puedan ser evaluados. Cuando se sospecha, puede ser necesario evaluar al paciente por otras condiciones que aumentan el riesgo de estos síntomas como

hipotiroidismo, función renal o hepática disminuida, patología reumática (tal como *polimialgia reumática*), miopatía por esteroides, deficiencia de vitamina D o trastornos musculares primarios.

Si se resuelven los síntomas y no existen contraindicaciones, recomenzar la estatina con igual o menor dosis para tratar de establecer una relación causal entre los síntomas y su empleo.

Si existe una relación causal, discontinuar la estatina original y una vez que los síntomas desaparecen, comenzar con una dosis baja de otra estatina.

Una vez que esa dosis baja es tolerada, aumentar la dosis de manera gradual en la medida que se lo tolere. Si después de dos meses sin estatinas los síntomas musculares o los niveles elevados de CK no se resuelven totalmente, considerar las causas de síntomas musculares referidas antes.

Si se establece que los síntomas musculares persistentes se originan de otra condición no relacionada a estatinas, o la condición predisponente ha sido tratada, reanudar la terapéutica con estatina a la dosis original.

Comentarios

El énfasis puesto en la guía acerca de promover un estilo de vida adecuado como punto de partida para reducir el riesgo CV, es algo en lo que existe acuerdo generalizado.

Por el contrario, los cambios introducidos en otros aspectos del manejo de estos pacientes, respecto a lo que se recomendaba previamente, han generado importante controversia en la comunidad médica internacional.⁽²¹⁻²³⁾

Dichos cambios son consecuencia directa de la metodología empleada para desarrollarla, basada en las recomendaciones del IOM para la elaboración de GPC de calidad. El que solo se emplee evidencia de la mejor calidad, y por ende con la menor influencia del azar y riesgo de sesgos, llevó a que en algunos aspectos no se formularan recomendaciones al no contar con información proveniente de estudios apropiados. Ejemplo de ello es el enfoque propuesto respecto al empleo de las estatinas, el que implica un marcado cambio, pues no se recomienda alcanzar ciertos niveles de LDL ni de colesterol no-HDL, sino que se pone el énfasis en la intensidad de la dosis de estatina a administrar. Esto lo fundamentan en que en los ECR con dosis fijas de estatinas se observó reducción de eventos, y en que las estatinas demostraron poseer efectos que van más allá del descenso del LDL (efectos pleiotrópicos), los que podrían explicar parte de su efecto.

Las guías del *National Institute for Quality and Care Excellence* (NICE) de Gran Bretaña, publicadas posteriormente, han adoptado el mismo criterio y *tampoco promueven niveles de lípidos a alcanzar*.⁽²⁴⁾

Tampoco recomiendan el uso de fármacos no estatinicos para el cuidado de estos pacientes, pues la evidencia no ha demostrado que estos reduzcan los eventos CV. Asi-

mismo, se deja fuera del tratamiento con estos fármacos a los pacientes con enfermedad renal crónica en etapa de hemodiálisis y/o con falla cardíaca clase II, III o IV, dado que los ECR no avalan su empleo, lo que significa otro cambio importante.

La guía propone emplear una nueva ecuación para el cálculo de riesgo, la que ha sido objetada, argumentándose que no ha sido evaluada de manera prospectiva. Se ha planteado que la misma sobreestima el riesgo tanto en hombres como en mujeres cuando se lo analiza en estudios de cohortes.⁽²⁵⁾ En tal sentido, y teniendo en cuenta que la recomendación es de grado E, (basada en opinión de expertos) no existiendo ECR que la hayan validado, parece razonable que en nuestro medio se siga empleando la ecuación de Framingham, la que ha demostrado valo-

rar de manera adecuada el riesgo en hombres, si bien lo sobreestima en mujeres,⁽²⁶⁾ su empleo en forma de tabla permite hacer tangible el concepto abstracto de riesgo, y permite medir su evolución en el tiempo.⁽²⁷⁾

En conclusión, esta nueva GPC norteamericana sigue el camino iniciado por la de hipertensión arterial, enfatizando en la *calidad* de la evidencia en la que se fundamenta, lo que se ha traducido en cambios importantes respecto a las recomendaciones previas.

Investigación futura mostrará si su aplicación en el cuidado de los pacientes se traduce en reducción del riesgo CV como se propone.

Recibido: 26/04/2016
Aprobado: 27/05/2016

Bibliografía

- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
- Sandoya E. Guías clínicas de hipertensión. JNC: fortalezas y debilidades. *Tendencias en Medicina* 2015;47:113-26.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Smith SC Jr, Blum C, Schwartz JS; 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Adults: Synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:339-43.
- Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: the Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
- National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-445.
- National Cholesterol Education Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, BaireyMerz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S46-8.
- Nissen SE. Can we trust cardiovascular practice guidelines?: comment on "Conflicts of interest in cardiovascular clinical practice guidelines." *Arch Intern Med* 2011;171:584-5.
- Gibbons GH, Shurin SB, Mensah GA, Lauer MS. Refocusing the Agenda on cardiovascular Guidelines: an announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2013;128:713-5.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Background Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/background>. Accedido el 16/04/2016.
- 2013 Report on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Adults: Full Panel Report Supplement. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/cholesterol-in-adults.pdf>. Accedido el 16/04/2016.
- NHLBI Quality Assessment of Controlled Intervention Studies. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/rct>. Accedido el 22/04/2016.
- Comité de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Federación Argentina de Cardiología en reunión conjunta con Expertos en Lípidos. Posición acerca de las nuevas Guías ACC/AHA 2013. *Rev Fed Arg Cardiol* 2015;44 (Suppl 2):6-18.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J et al. 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.
- Taylor F, Ward K, Moore TH et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2011:CD004816.
- Risk Assessment Work Group. Pooled Cohort Equations for atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction. Disponible en: <http://my.americanheart.org/cvriskscalculator>. Accedida el 16/04/2016.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby O, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565-71.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease *N Engl J Med*. 2016 Apr 2. [Epub ahead of print].
- Harward R. Should Family Physicians Follow the New ACC/AHA Cholesterol Treatment Guideline? Not completely: why it is right to drop LDL-C targets but wrong to recommend statins at a 7.5% 10-year risk. *Am Fam Physician*. 2014 Aug 15;90(4):223-4.
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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(9753):1670-1681.
- McBride P, Stone NJ, Blum CB. Should Family Physicians Follow the New ACC/AHA Cholesterol Treatment Guideline? Yes: implementing the new ACC/AHA cholesterol guideline will improve cardiovascular Outcomes. *Am Fam Physician*. 2014 Aug 15;90(4):212.
- Keaney JF Jr, Curfman GD, Jarcho JA. A Pragmatic View of the New Cholesterol Treatment Guidelines. *Engl J Med*. 2014;370:275-8.
- National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
- Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*;382:1762-5.
- Sandoya E, Schwedt E, Moreira V, Schettini C, Bianchi M, Senra H. Predicción de eventos coronarios a nueve años mediante el score de Framingham en Uruguay. *RevUrugCardiol* 2000;24:13-21.
- Natero V, Araújo O, Díaz-Arnesto O, Aguayo R, Sandoya E en nombre de los redactores. Guía práctica de prevención cardiovascular. *RevUrugCardiol* 2009;24:43-83.