



## EDITORIAL

### Tratamiento estatino-céntrico de la dislipemia. ¿Nuevo paradigma basado en la evidencia o solo parte de la evidencia?



### Statin-centered treatment of dyslipidemia. New evidence-based paradigm, or only part of the evidence?

Antonio Pérez <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup> Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, España

<sup>c</sup> CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM)

La actualización de la guía del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>1</sup> aporta un cambio en el paradigma del tratamiento de la hipercolesterolemia, al abandonar el objetivo terapéutico en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y centrarse en los beneficios clínicos de las estatinas, estableciendo como objetivo la utilización de un preparado y dosis específica de estatina. Ello ha llevado a múltiples preguntas y comentarios sobre su contenido y su aplicación en diferentes países, incluido España<sup>2-6</sup>. A continuación comentaré los contenidos que considero más controvertidos para su aplicación en la clínica.

Esta guía tiene como objetivo simplificar el control de la colesterolemia identificando subgrupos específicos de pacientes que se beneficiarían de la terapia con estatinas (enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, cLDL  $\geq$  190 mg/dl o antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 o 2). La guía prioriza estos 3 grupos sobre la base de la evidencia de los ensayos clínicos controlados. Para el resto de la población de 40-75 años no incluidos en ninguno de estos grupos que presentan concentración de cLDL entre 70-189 mg/dl, se recomienda el cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años sobre la base de los factores de

riesgo tradicionales utilizando las nuevas tablas basadas en el *Pooled Cohort Equations* y desarrolladas por el grupo *Risk Assessment Work* con datos de estudios previos. Sin embargo, este intento de simplificación lleva a olvidar diferentes grupos de pacientes con claras características diferenciales, siendo especialmente significativo el manejo de las personas mayores de 75 años, y las menores de 40 años con alto riesgo cardiovascular. Por otra parte, hay cierta preocupación y debate por la sobrestimación del riesgo con la ecuación propuesta, ya que se considera que no ha sido suficientemente probada y validada, y que no supone una aportación frente a otras como la *Score*, ampliamente utilizada y de mayor aplicabilidad en Europa<sup>2-4</sup>.

La guía ACC/AHA aporta una clasificación de diferentes estatinas y dosis en función de su potencia de reducción del cLDL, lo que facilita la elección del tipo de estatina preferente, y su posología en función del riesgo individual. Este debe considerarse un aspecto positivo de la guía si tenemos en cuenta que el tratamiento de la dislipemia se basa en la utilización de estatinas como fármacos hipolipemiantes de elección, por su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular que es proporcional a la reducción del colesterol plasmático<sup>7</sup>. Sin embargo, la guía no contempla la utilización adicional de otros fármacos hipolipemiantes e ignora el riesgo residual lipídico en los pacientes tratados con estatinas. Este es un aspecto relevante si tenemos en

Correo electrónico: [aperez@santpau.cat](mailto:aperez@santpau.cat)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.08.005>

1575-0922/© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

cuenta que algunos pacientes son hiporespondedores a las estatinas, y que aproximadamente el 10-20% son intolerantes, lo que unido a otros factores impiden la consecución de los objetivos de cLDL hasta en un 40% de los pacientes. Por lo tanto, a pesar de la indiscutible eficacia de las estatinas, en muchos pacientes son necesarios medicamentos adicionales en monoterapia y en combinación con estatinas para prevenir y tratar las enfermedades cardiovasculares. En el estudio SHARP<sup>8</sup>, la combinación de estatina y ezetimiba redujo las tasas de eventos en individuos con insuficiencia renal crónica, y el estudio IMPROVE-IT confirmó que la asociación de ezetimiba y estatina ofrece un descenso adicional de cLDL que se acompaña de una disminución significativa de episodios coronarios y cerebrovasculares isquémicos en los pacientes con un síndrome coronario agudo<sup>9</sup>. Además, demuestra que el beneficio asociado al descenso de cLDL es continuo, y se mantiene al menos hasta los 53 mg/dl. Finalmente, en los estudios FIELD y ACCORD, los análisis de los subgrupos con niveles elevados de triglicéridos y bajos de cHDL sugieren eficacia del tratamiento con fenofibrato, y en el estudio VA-HIT el tratamiento con gemfibrozilo mostró una reducción de eventos vasculares.

El cambio más importante que aporta la guía de la ACC/AHA es el abandono de los objetivos de tratamiento explícitos (valores de cLDL) y se reemplazan por el tratamiento con diferente intensidad terapéutica de estatina, según la estratificación del riesgo. Solo se recomienda la determinación de la concentración de cLDL antes del inicio del tratamiento farmacológico y a las 4-12 semanas, para valorar si el grado de reducción es acorde con la potencia de la estatina utilizada. Este cambio obedece a que casi todos los estudios de intervención con estatinas han utilizado una dosis fija, sin titulación, para alcanzar un objetivo específico en cLDL o colesterol no-HDL, y que tampoco se han comparado los beneficios de la consecución de 2 objetivos terapéuticos diferentes en cLDL. Aunque estos datos son incuestionables, también disponemos de evidencias genéticas, epidemiológicas, y de estudios observacionales y de intervención que muestran una relación lineal entre la concentración de cLDL y el riesgo cardiovascular<sup>10,11</sup>. Finalmente, los resultados del estudio IMPROVE-IT<sup>9</sup> apoyan el concepto «cuanto más bajo mejor» para el cLDL, en contraste con la teoría «cuanto más alta mejor» sobre la intensidad del tratamiento con estatina. Todos estos datos respaldan mantener el objetivo terapéutico de cLDL. Por otra parte, este cambio de paradigma, que induce a abandonar los controles analíticos, podría tener un impacto negativo en los pacientes y en los médicos<sup>4</sup>. Los médicos en general, y muy especialmente los endocrinólogos, estamos habituados a un método de trabajo basado en objetivos de control ampliamente aceptados, y nos cuesta tratar a ciegas, y los pacientes tienen menor percepción de seguimiento y control cuando no se monitoriza el tratamiento. La medición de las concentraciones de cLDL y otras magnitudes lipídicas proporciona indicadores acerca de la adherencia del paciente y la respuesta individual a una dosis de estatina determinada, y deja la puerta abierta para la terapia de combinación en los pacientes en los que se considere indicada.

Como ya hemos mencionado, el espíritu de esta nueva guía es que se basa en lo que se denomina nivel uno de evidencia o alto nivel de evidencia, que incluye estudios

clínicos aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas y metaanálisis. Sin embargo, este procedimiento también es su principal limitación ya que conlleva las limitaciones derivadas de los ECA, que incluyen la selección de los participantes y el seguimiento inusual de la población a estudiar durante el tiempo que dura el ensayo clínico. No se considera la contribución de décadas de conocimiento sobre la base de estudios bioquímicos y genéticos, la aportación de los estudios epidemiológicos, observacionales y de experimentación animal, entre otros, que sirvieron para diseñar los ECA, y que ayudan a interpretar y aplicar la información ofrecida por los ECA. Por lo tanto, teniendo en cuenta que la evidencia derivada de ECA es solo una parte de la evidencia, que no se dispone de ECA para cada escenario clínico, y que la ausencia de evidencia de ECA no indica falta de beneficio, la no consideración de la información derivada de estudios no ECA limita el razonamiento necesario para la individualización de la toma de decisiones en cada caso en particular, convirtiendo la práctica de la medicina en un proceso rígido que resulta poco satisfactorio y previsiblemente menos eficiente.

En espera de directrices futuras que contemplen «toda la evidencia», considero que el manejo de la dislipemia debe ser individualizada considerando la información ofrecida por los ECA, pero aplicada con juicio clínico basado en toda la evidencia disponible y la experiencia. Para el inicio de la terapia debe tenerse en cuenta el riesgo global, los niveles de lípidos y que para muchos pacientes probablemente continua siendo válido el concepto «cuanto más bajo mejor» referido al cLDL. En este contexto, los pacientes de alto riesgo deben recibir terapia con estatinas de alta intensidad o terapia reductora del colesterol de alta intensidad con estatinas más ezetimiba, y los niveles de cLDL y otras magnitudes lipídicas deben monitorizarse para asegurar el cumplimiento y ajustar las dosis de estatina o añadir otros fármacos hipolipemiantes si es necesario.

## Bibliografía

1. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey-Merz C, Blum C, Eckel R, et al. 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;129 Suppl 2:S1-45.
2. Ridker PM, Cook NR. Statins: New American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2013;382:1762-5.
3. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370:1422-31.
4. Ray KK, Kastelein JJ, Matthijs Boekholdt S, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: The good the bad and the uncertain: A comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35:960-8.
5. Lobos JM, Galve E, Royo-Bordonada MAA, Alegría E, Armario P, Brotons C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:913-9.

6. Pedro-Botet J, Chillarón JJ, Benaiges D, Flores Le-Roux JA. Las guías estadounidenses de dislipemia. Fortalezas y debilidades. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15:18–21.
7. Civeira F, Ascaso J, Masana L. Should we for-get about low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1228–9.
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181–90.
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
10. O’Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2142–6.
11. Martin SS, Blumenthal RS, Miller M. LDL cholesterol: The lower the better. *Med Clin North Am.* 2012;96:13–26.