

Situación de la dislipemia en España

La guía europea de dislipemia. Fortalezas y debilidades

Eduardo Alegría-Ezquerro^{a,*}, Eduardo Alegría-Barrero^b y Ana Alegría-Barrero^c^aServicio de Cardiología, Policlínica Gipuzkoa, San Sebastián, Guipúzcoa, España^bServicio de Cardiología, Hospital de Torrejón de Ardoz, Madrid, España^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Madrid Montepríncipe, Madrid, España**Palabras clave:**Dislipemias
Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
Estatinas
Riesgo cardiovascular
Guías de práctica clínica**RESUMEN**

La guía conjunta de la Sociedad Europea de Cardiología y la *European Atherosclerosis Society* para el manejo de la dislipemia incluye varios aspectos de interés clínico: la estratificación del riesgo como base de la decisión del tratamiento hipolipemiante y su intensidad; el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad como diana terapéutica principal; la delimitación de objetivos terapéuticos de este parámetro según el riesgo (< 70 mg/dl para los pacientes de riesgo muy alto y < 100 mg/dl para los de riesgo alto); el énfasis en las estatinas potentes y a dosis altas como tratamiento básico para alcanzar dichos objetivos, y las recomendaciones específicas en diversos escenarios de interés clínico como ancianos, mujeres, prevención secundaria, disfunción renal y otros.

European Guidelines on Dyslipidemia. Strengths and Weaknesses**ABSTRACT**

The joint guidelines of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society on the management of dyslipidemia include a number of interesting clinical features: risk stratification provides the basis for selecting the type and intensity of lipid-lowering treatment; the principal therapeutic target is the low-density lipoprotein cholesterol level; the precise treatment target for this parameter depends on the level of risk (<70 mg/dl for very-high-risk patients and <100 mg/dl for high-risk patients); potent statins, given at a high dose, are the drugs of choice for achieving these goals; and particular recommendations must be followed for a number of common clinical scenarios: e.g. the elderly, women, patients with chronic kidney disease and secondary prevention.

Keywords:Dyslipidemia
Low-density lipoprotein cholesterol
Statins
Cardiovascular risk
Clinical practice guidelines**INTRODUCCIÓN**

El mecanismo causal principal de la enfermedad aterotrombótica es el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)¹. El tratamiento de las dislipemias (con estatinas sobre todo) ha mostrado efectos muy favorables en las complicaciones cardiovasculares (CV) primarias y recidivantes^{2,3}. La prevalencia de hipercolesterolemia en la población española es alta. Aunque el esfuerzo terapéutico para controlarla, en concreto la prescripción de estatinas, ha aumentado significativamente, sigue habiendo amplio margen de mejora en la consecución de los objetivos de prevención primaria y secundaria⁴.

Hay numerosas guías de práctica clínica relacionadas con el tratamiento de las dislipemias. Las más utilizadas son dos. La guía para el manejo de las dislipemias elaborada por expertos de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society* se publicó en julio de 2011⁵ y en diciembre del mismo año en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA en su versión en español⁶, con un comentario acompa-

ñante⁷. La guía estadounidense se publicó a finales de 2013⁸ y difiere en algunos aspectos de la europea, lo cual encendió en su día un debate que poco a poco va serenándose⁹.

La guía europea se aplica con rigor por los facultativos de atención primaria y los especialistas. El presente artículo pretende resumir los aspectos de más interés práctico del contenido de la guía europea, sobre todo en relación con dos aspectos polémicos en su comparación con las estadounidenses, los objetivos de control y los tratamientos para conseguirlos.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS**Riesgo cardiovascular global**

La índole y la intensidad de las intervenciones preventivas de las enfermedades CV deben ajustarse al nivel de riesgo. En este sentido, la guía europea se basa en el cálculo del riesgo CV total individual según el baremo SCORE, que cuantifica el riesgo de muerte por causa CV en los siguientes 10 años en función de la presencia y el grado de los parámetros de riesgo tradicionales. Se consideran cuatro categorías de riesgo: muy alto (enfermedad CV establecida clínicamente o por técnicas de imagen, diabetes mellitus [DM] tipo 2, DM1 con afección orgánica, dis-

*Autor para correspondencia: Policlínica Gipuzkoa, P.º Miramón 174, 20014 San Sebastián, Guipúzcoa, España.

Correo electrónico: e.alegria.cardiologia@gmail.com (E. Alegría).

Abreviaturas

apo: apolipoproteína
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 CK: creatinincinasa
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 CV: cardiovascular

función renal moderada o grave o riesgo SCORE calculado $\geq 10\%$); alto (algún factor individual muy patológico o riesgo SCORE calculado entre el 5 y el 10%); moderado o intermedio (riesgo SCORE del 1 al 5%), y bajo (riesgo SCORE $< 1\%$)⁵.

Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad como diana terapéutica principal

Los objetivos de tratamiento de las dislipemias se han desarrollado a partir de gran cantidad de datos científicos^{2,3}. En casi todos los ensayos realizados sobre terapias hipolipemiantes, se ha utilizado como medida de eficacia principal el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), al ser la fracción lipídica de la que se dispone de más datos epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos. De ahí que en la guía europea se ratifique el cLDL como diana lipídica primordial en la prevención de las complicaciones aterotrombóticas CV⁵. Las dos conclusiones principales de este conjunto de datos sobre terapia hipolipemiente son: a) por cada reducción del cLDL de 1,0 mmol/l (~40 mg/dl), la morbimortalidad CV se reduce en un 22%, y b) disminuciones absolutas del cLDL hasta $< 1,8$ mmol/l (~70 mg/dl) o relativas del 50% consiguen los máximos efectos preventivos de las complicaciones CV³.

Por lo tanto, para los pacientes del grupo de riesgo CV muy alto queda definido como objetivo primordial del tratamiento conseguir cifras de cLDL $< 1,8$ mmol/l (~70 mg/dl) o reducirlas al menos un 50% respecto de las iniciales. Los objetivos para personas con riesgo alto se extrapolan de varios ensayos clínicos, que consideran como objetivo el cLDL $< 2,5$ mmol/l (~100 mg/dl). Para los pacientes con riesgo moderado se señala como objetivo de tratamiento el cLDL < 3 mmol/l (~115 mg/dl). La carencia de datos fiables impide sentar un objetivo concreto para el grupo de riesgo bajo⁵.

Objetivos secundarios

Se consideran varios objetivos secundarios: el colesterol unido a lipoproteínas no de alta densidad (cNo-HDL); la apolipoproteína (apo) B; los triglicéridos; el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y la denominada tríada lipídica aterógena (en la que el aumento de los remanentes de lipoproteínas de densidad muy baja eleva moderadamente las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y cLDL y disminuye las de cHDL). La razón de considerarlos secundarios es que no se dispone de ensayos clínicos específicamente diseñados para disminuirlos⁵, aunque estas fracciones pueden convertirse en dianas terapéuticas en algunos casos, como la DM, el síndrome metabólico o ciertas dislipemias combinadas.

Los objetivos para las apoB en individuos de riesgo CV total muy alto o alto son < 80 y < 100 mg/dl, respectivamente. Los objetivos específicos para el cNo-HDL son 0,8 mmol/l (~30 mg/dl) más altos que los correspondientes al cLDL para cada estrato de riesgo. Esta cifra corresponde al colesterol contenido en 1,7 mmol/l (~150 mg/dl) de triglicéridos, que es el límite superior recomendado tradicionalmente (sin muchos datos). No se ha demostrado el rendimiento clínico de ulteriores ajustes del tratamiento hipolipemiente para uno o más de los objetivos secundarios en pacientes con riesgo CV muy alto una vez alcanzado el objetivo de cLDL.

No se dispone de objetivos validados para el cHDL y los triglicéridos. En estudios epidemiológicos se ha observado asociación entre concentraciones bajas de cHDL y pronóstico, y en algunos ensayos clínicos su aumento consigue regresión de la aterosclerosis¹⁰. Sin embargo, la ineficacia de varios fármacos que elevan marcadamente el cHDL sobre las variables evolutivas CV en varios ensayos recientes ha enfriado el interés sobre esta diana¹¹.

La guía europea no recomienda la proteína C reactiva como objetivo específico en prevención secundaria, aunque deja abierta la posibilidad de aplicar el criterio clínico complementado por este parámetro a la hora de indicar estatinas en prevención primaria para pacientes de riesgo intermedio. Esta recomendación se fundamenta en análisis secundarios de ensayos en prevención secundaria¹² y del estudio JUPITER en prevención primaria¹³, que pusieron de manifiesto que los pacientes que alcanzaban cifras de cLDL $< 2,0$ mmol/l (~80 mg/dl) y de proteína C reactiva $< 2,0$ mg/l tenían las tasas más bajas de complicaciones CV.

TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES

Estilo de vida

La alimentación correcta, la actividad física habitual y otros hábitos saludables tienen notable influencia en el proceso aterogénico. En la guía europea se ofrecen bastantes detalles, en especial sobre la dieta, señalando los alimentos con efectos favorables en cada una de las fracciones lipídicas. No se menciona específicamente la dieta mediterránea, la más poderosa al respecto, seguramente porque en el momento de elaborar la guía aún no se había publicado el estudio decisivo al respecto¹⁴.

La guía europea, por primera vez, toma postura frente a los innumerables «nutracéuticos» promocionados para las dislipemias o para la disminución del riesgo CV que se consumen inmoderadamente. Se recomiendan como complementarios, no como sustitutos de las estatinas si estas están indicadas, los alimentos enriquecidos con fitosteroles (1-2 g/día)⁵.

Estatinas

Como la reducción intensiva de los valores de cLDL es el objetivo primordial de la terapia preventiva, el tratamiento con estatinas potentes y a dosis altas adquiere la categoría de tratamiento de primer orden para cualquier dislipemia en pacientes con antecedentes CV o de riesgo muy alto o alto⁵. Se recomienda encarecidamente a los médicos que prescriban las estatinas hasta las dosis más altas permitidas o tolerables e intenten alcanzar los objetivos de cLDL prefijados para cada paciente. Para ello es útil la tabla 1, que detalla los porcentajes de reducción del cLDL requeridos en función de la cifra de inicio y el objetivo perseguido⁵.

Tabla 1

Tratamiento para objetivos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad⁵

cLDL inicial (mg/dl)	Reducción necesaria para alcanzar objetivo, %		
	cLDL ~70 mg/dl	cLDL ~100 mg/dl	cLDL ~115 mg/dl
> 240	> 70	> 60	> 55
200-240	65-70	50-60	40-55
170-200	60-65	40-50	30-45
150-170	55-60	35-40	25-30
130-150	45-55	25-35	10-25
110-130	35-45	10-25	< 10
90-110	22-35	< 10	—
70-90	< 22	—	—

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 2
Eficacia reductora del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de las diferentes dosis (mg/día) de las diversas estatinas

Rosuvastatina	Atorvastatina	Simvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Reducción de cLDL aproximada
–	–	10	1	20	20	40	30%
–	10	20	2	40	40	80	38%
5	20	40	4	80	80	–	41%
10	40	–	–	–	–	–	47%
20	80	–	–	–	–	–	55%
40	–	–	–	–	–	–	63%

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Las guías europeas son eclécticas en cuanto a qué estatina concreta prescribir en cada caso. Las diferencias farmacocinéticas entre las diversas estatinas influyen poco a la hora de indicarlas; solo se tienen en cuenta por la posibilidad de interacciones y al aplicarlas a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Apenas se toman en consideración las posibles acciones extralipídicas (antiinflamatoria, antitrombótica) de las estatinas. En este grupo de fármacos hay un efecto de clase en la reducción del cLDL, quizá no tanto en cuanto a sus efectos en otros lípidos. También hay diferencias en cuanto a la cantidad y la calidad de los datos disponibles sobre los beneficios preventivos de unas estatinas respecto de otras. La propiedad más importante en términos clínicos es la potencia real (porcentaje de reducción del cLDL comparativo entre las diversas dosis de cada uno de los miembros de esta familia de fármacos), no la «potencia farmacológica» (miligramos de sustancia con que se consigue determinado efecto). Por lo tanto, el considerando prioritario en la selección de la estatina debe ser la necesidad de alcanzar los objetivos de cLDL. En la tabla 2 se resumen las reducciones porcentuales esperables con las diferentes dosis de las estatinas comercializadas; apréciase que solo las estatinas más potentes lograrían las reducciones de cLDL importantes (rondando o superiores al 50%), requeridas en los grupos de riesgo alto.

Los efectos adversos de las estatinas son principalmente tres: a) elevación de las enzimas hepáticas; b) mialgias y miositis, y c) inducción de DM en personas predispuestas. Los dos primeros son poco frecuentes y se diagnostican por elevaciones de transaminasas y creatinina (CK) respectivamente. En cuanto a la DM, el riesgo relativo es de escasa magnitud y queda compensado por la mayor magnitud de la prevención de complicaciones CV que consiguen^{15,16}.

Otros hipolipemiantes

Los restantes fármacos hipolipemiantes sirven a dos propósitos: a) coadyuvantes de las estatinas para conseguir los objetivos de cLDL previstos (o alternativas en los raros casos de intolerancia), y b) tratamiento para los objetivos secundarios (aumentar el cHDL o bajar los triglicéridos). Las indicaciones de estos tratamientos hipolipemiantes combinados se circunscriben a casos especiales en los subgrupos de riesgo más alto.

Para las personas con intolerancia a las estatinas, las guías recomiendan los quelantes de ácidos biliares, la niacina o los inhibidores de la absorción. Para la hipertrigliceridemia se aconsejan los fibratos, aunque con escaso énfasis, dada su cuestionable seguridad y la pobre reducción de la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares a largo plazo que consiguen. La niacina se considera el fármaco de elección para elevar el cHDL, recomendación ya superada por los resultados de estudios recientes (no concluidos aún en el momento de redacción de las guías¹⁷). Para las dislipemias mixtas se aconsejan varias combinaciones de fármacos; la asociación de estatinas con fibratos debe plantearse solamente en casos concretos y con gran cautela por la posibilidad de efectos adversos graves¹⁸.

APLICACIÓN A LA PRÁCTICA

Iniciar la terapia hipolipemiente no es difícil. Los pasos sucesivos serían: a) decidir si el paciente precisa tratamiento con una estatina según el nivel de riesgo y la cifra de cLDL; b) sentar el objetivo de cLDL que se debe alcanzar; c) calcular el porcentaje de reducción que se precisa para alcanzar dicho objetivo en función de la cifra de partida (tabla 1); d) elegir la estatina más adecuada para conseguir la reducción porcentual requerida (tabla 2); e) ajustar la dosis y vigilar posibles problemas de toxicidad, y f) valorar la necesidad de tratamientos combinados o alternativos.

El seguimiento analítico para vigilar la posible toxicidad muscular o hepática de las estatinas es también sencillo. Las enzimas hepáticas se deben medir antes del inicio del tratamiento, a las 8 semanas de comenzar o de aumentar las dosis, y luego anualmente. No se debe suprimir ni reducir el tratamiento si se elevan menos del triple por encima del límite superior del intervalo de normalidad; si superan este dintel, se puede disminuir las dosis, cambiar de estatina o suspender temporalmente el tratamiento y reanalizar las enzimas al mes⁵.

Aunque las determinaciones de CK no dan idea exacta de la posible afección muscular por las estatinas, se recomienda medir la CK total al inicio del tratamiento y después solo si hay mialgia (aunque en pacientes con disfunción renal se aconseja medirla anualmente de manera sistemática). El dintel para suspender el tratamiento es una elevación del quintuplo o más por encima del límite superior del intervalo de normalidad o una elevación menor en pacientes con síntomas; los análisis de control se realizan cada 2 semanas hasta la normalización⁵. Hay varias alternativas para mitigar los síntomas musculares de pacientes a quienes interese mantener el tratamiento con estatinas a toda costa: cambiar la estatina por otra con diferente perfil farmacocinético; dosificación a días alternos; administración complementaria de coenzima Q₁₀; suplementos de vitamina D₁₉.

Las enfermedades asociadas son habituales en los pacientes con dislipemia y viceversa; esta interrelación en ocasiones matiza la índole y la intensidad del tratamiento hipolipemiente. Las guías europeas detallan las pautas de tratamiento en diferentes dislipemias secundarias o en afecciones especiales. Ni la edad ni el sexo modifican las pautas terapéuticas sustancialmente. En la insuficiencia renal, algunas estatinas precisan ajustes de dosis. En los síndromes coronarios agudos es necesario utilizar desde el principio estatinas potentes a dosis altas con independencia de los valores de cLDL de partida. La prescripción primaria de estatinas no se recomienda para pacientes con insuficiencia cardiaca no isquémica ni en las valvulopatías.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:431-8.

2. 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;(1):CD004816.
3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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;376:1670-81.
4. Millán J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando A, Díaz-Rodríguez A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:36-44.
5. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
6. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:1168. e1-e60.
7. Anguita M, Alegría E, Barrios V, Casasnovas JA, Escobar C, León M, et al. Comentarios a las guías de práctica clínica sobre manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1090-5.
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
9. Lobos JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría E, Armario P, Brotons C, et al; en nombre del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y de la Sociedad Española de Cardiología. 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.
10. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572-80.
11. Wright RS. Recent clinical trials evaluating benefit of drug therapy for modification of HDL cholesterol. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:389-98.
12. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
13. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk > 5% or Framingham risk > 20%: post hoc analysis of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J*. 2011;32:75-83.
14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
15. Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:390-9.
16. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2013;111:1123-30.
17. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ERniacin/Iaropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279-91.
18. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110:1296-301.
19. Reinhart KM, Woods JA. Strategies to preserve the use of statins in patients with previous muscular adverse effects. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69:291-300.