Artículo especial

Nuevas guías ACC / AHA 2013 en el manejo del colesterol: “Una mirada crítica del Departamento de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular”

Alejandro Abufhele¹⁻², Mónica Acevedo¹⁻³, Paola Varleta¹⁻⁴, Carlos Akel¹⁻⁵, Mauricio Fernández¹⁻².

En representación del Departamento de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

1 Departamento de Prevención Cardiovascular, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

2 Unidad de Prevención Cardiovascular, Departamento de Cardiología, Clínica Alemana de Santiago.

3 Unidad De Cardiología Preventiva y Rehabilitación Cardiovascular, División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

4 Unidad de Prevención Cardiovascular y Rehabilitación Cardíaca, Hospital DIPRECA de Santiago.

5 Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido 22 de mayo 2014 / Aceptado 15 de junio 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 136-141

New ACC / AHA Guidelines for the treatment of hyperlipidemia:
“A critical appraisal from the cardiovascular prevention section of the
Chilean Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery”

Correspondencia:

Dr. Alejandro Abufhele
Presidente Departamento de Prevención
Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
aabufhele@gmail.com

Introducción:

El 12 de noviembre del año 2013, el Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology - ACC), en conjunto con la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association - AHA) entregaron las nuevas guías para el tratamiento de la hipercolesterolemia, con el objetivo de disminuir el riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos¹.

Este documento llega después de aproximadamente doce años del último reporte del Adult Panel Treatment III (ATP III)²⁻³ y 8 años después de su actualización (ATP III Update)⁴, en medio de una gran expectativa de la comunidad científica.

Las nuevas guías, que comentaremos a continuación, sin duda, han producido gran revuelo, ya que plantean un cambio importante en el tratamiento del colesterol en la comunidad americana, cambiando el paradigma de seguir objetivos de control en el colesterol, que no coinciden ni con lo previamente planteado por ellos mismos en años anteriores (ATP III update) ni tampoco por lo aconsejado en las guías canadienses⁵ y europeas⁶. Así, estas nuevas guías han puesto el tema de la Prevención de la Enfermedad Aterosclerótica en los titulares de las principales revistas científicas y como tema de gran debate en los grandes congresos y encuentros de Cardiología a nivel mundial.

Los principales cambios en las nuevas guías se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Todas las recomendaciones se basan en estudios clínicos randomizados basados en la evidencia científica. Queda a criterio del médico tratante el uso de terapias alternativas en el manejo de las dislipidemias.
- Da prioridad al uso de estatinas de alta y moderada intensidad en el manejo del colesterol.
- Define cuatro grupos de sujetos que se benefician de la terapia con estatinas.
- Desecha el uso de objetivos de niveles de colesterol LDL o colesterol no-HDL en el tratamiento de la hipercolesterolemia.
- Se incluye el accidente vascular encefálico y la crisis de isquemia transitoria como eventos ateroscleróticos, además de los tradicionales eventos ateroscleróticos coronarios. Al conjunto se los nombra como “enfermedad cardiovascular aterosclerótica”.
- Desaconseja terapias con otros fármacos “no-estatinas” en el manejo del colesterol, salvo que exista intolerancia demostrada a las estatinas.
- Excluye de la terapia con estatinas a los pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional III a IV de la NYHA y a pacientes en hemodiálisis.

- Enfatiza el diálogo del médico con el paciente en relación a la indicación farmacológica, basada en riesgo versus beneficio, y en la decisión consensuada de terapia con estatinas.
- Incorpora una nueva calculadora de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a diez años.

GRUPOS DE PACIENTES QUE SE BENEFICIAN DE ESTATINAS

Definen cuatro grupos de sujetos que se benefician de estatinas, basados en la evidencia de estudios clínicos randomizados (Figura 1 y Tabla 1):

Tabla: Terapia con estatinas: Indicaciones e intensidades		
	Alta Intensidad	Moderada Intensidad
Reducción aproximada de colesterol LDL	≥ 50%	30%-49%
Indicaciones		
Grupo 1	Enfermedad aterosclerótica cardiovascular, Edad <75 años	Enfermedad aterosclerótica cardiovascular, Edad ≥ 75 años
Grupo 2	LDL ≥ 190 mg/dL	LDL ≥ 190 mg/dL, si no tolera dosis alta estatina
Grupo 3	Diabetes Edad 40-75 años LDL 70-189 mg/dL Riesgo 10 años ≥ 7.5%	Diabetes Edad 40-75 años LDL 70-189 mg/dL Riesgo 10 años ≤ 7.5%
Grupo 4	No diabetes Edad 40-75 años LDL 70-189 mg/dL Riesgo 10 años ≥ 7.5%	No diabetes Edad 40-75 años LDL 70-189 mg/dL Riesgo 10 años ≤ 7.5%
Estatinas (ejemplos)	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 Pitavastatina 2-4 mg

GRUPO 1

Se incluye en este grupo a todos los pacientes mayores de 21 años con enfermedad cardiovascular aterosclerótica demostrada. Incluye aquellos con antecedente de enfermedad coronaria (infarto, angina estable o inestable y/o revascularización quirúrgica o percutánea), enfermedad

cerebrovascular (accidente vascular encefálico o accidente isquémico transitorio de origen aterosclerótico) y enfermedad arterial periférica aterosclerótica.

GRUPO 2

Todos los sujetos con un colesterol LDL mayor o igual a 190 mg/dL.

GRUPO 3

Sujetos entre 40-75 años con diabetes mellitus.

GRUPO 4

Sujetos sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sin diabetes entre 40 y 75 años, con colesterol LDL entre 70 -189 mg/dL y un riesgo cardiovascular aterosclerótico a 10 años mayor o igual a 7,5%. (según la nueva calculadora de riesgo).

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS NUEVAS GUÍAS

GRUPO 1: Pacientes con enfermedad aterosclerótica definida.

Entre las posibles ventajas de las nuevas guías en el grupo 1 se encuentra la recomendación de administrar las estatinas más potentes y en altas dosis, como tratamiento de primera línea, a todos los sujetos con enfermedad aterosclerótica demostrada. Estos sujetos se consideran de alto riesgo absoluto de eventos. Así mismo, las nuevas guías postulan que no se requiere seguimiento de niveles de colesterol, por lo que se podría simplificar el tratamiento en el manejo ambulatorio de estos pacientes.

Entre las posibles desventajas de esta aproximación, se podría plantear que al no haber seguimientos de los niveles de LDL alcanzado, se ignora la existencia del llamado riesgo residual, a pesar de las dosis altas de estatinas. En este sentido, el paciente ya no es llamado a ser protagonista de su desempeño, y por lo tanto, podría relajarse en la adherencia al tratamiento. Así mismo, las nuevas recomendaciones ignoran a aquellos sujetos, que, a pesar de estar con máximas dosis de las más potentes estatinas, persisten con niveles altos de LDL. Esta visión podría así, subestimar la importancia del colesterol LDL en la fisiopatología de la aterosclerosis que ha demostrado que este colesterol constituye la noxa fundamental en el desarrollo de la placa aterosclerótica.

GRUPO 2: Todos los sujetos >21 años con un colesterol LDL mayor o igual a 190 mg/dL.

Existe coincidencia sobre esto entre todos los grupos de expertos en colesterol, y la indicación absoluta de estatinas en este grupo de sujetos es una acertada indicación de las nuevas guías. Habitualmente, en este grupo están los pacientes con hipercolesterolemia familiar (heterocigota u homocigota), son pacientes de alto riesgo cardiovascular y requieren estatinas potentes, en las máximas dosis toleradas.

Entre las desventajas se puede argumentar que estas nuevas directrices mencionan que solamente se podría considerar la adición de un segundo agente hipolipemiante si el colesterol LDL persiste arriba de 190 mg/dl. Otra vez, las nuevas guías subestiman la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica en este grupo. En la práctica clínica es sabido que la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia familiar y otras formas graves de hipercolesterolemia, terminan usando terapias farmacológicas múltiples para reducir sus niveles de colesterol. Por último, las nuevas guías no mencionan en forma clara, que no existe la suficiente evidencia en trabajos randomizados en este grupo de pacientes. Es importante destacar que la “falta de estudios randomizados” no significa “ausencia de evidencia científica”.

GRUPO 3: Diabéticos de 40-75 años, sin enfermedad aterosclerótica, y LDL 70-189 mg/dL.

Uno de los aciertos de las nuevas guías es que confirman el tratamiento con estatinas en todos los pacientes diabéticos (de 40 a 75 años) sin antecedente de enfermedad aterosclerótica previa.

Una de las limitaciones en esta indicación es la edad restrictiva que proponen, ya que no abordan la conducta en los sujetos menores de 40 años y mayores de 75 años. Por otra parte, en esta indicación en diabéticos se ignora el significativo riesgo residual que presentan estos pacientes, a pesar del uso de estatinas. Los diabéticos, frecuentemente, se presentan con hipertrigliceridemia y HDL bajo y la guía no apoya en este grupo la adición de otras terapias, como por ejemplo fibratos, descartando así el uso del colesterol no-HDL como guía de riesgo residual en ellos.

GRUPO 4: Sujetos sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sin diabetes, entre 40 y 75 años, con colesterol LDL entre 70-189 mg/dL y un riesgo cardiovascular aterosclerótico a 10 años $\geq 7.5\%$ (según la nueva calculadora de riesgo).

Una de las posibles ventajas de esta nueva indicación es que podría beneficiar a sujetos que no teniendo enfermedad aterosclerótica, sí tienen mayor riesgo cardiovascular,

fundamentalmente por la agregación de factores de riesgo. La principal limitación en este grupo, es que en casi todos los pacientes de mayor edad podría sobreestimarse el riesgo. En este sentido, la discusión con el paciente sobre los riesgos versus los beneficios de las estatinas, que promueve explícitamente la guía, cobra importancia fundamental. Con respecto a las limitaciones en este grupo, la principal es el uso de una nueva calculadora de riesgo. Numerosos artículos en la literatura ya han comentado que el nuevo instrumento requiere de validación en más poblaciones, debido a que sobreestimaría el riesgo, principalmente, en los más viejos, indicando sobre-tratamiento con estatinas en ese grupo etario⁷. Así mismo, podría subestimar el riesgo en sujetos muy jóvenes con colesterol elevado, pero que por cálculo tuvieran un riesgo $< 7.5\%$ a 10 años. Tampoco considera sujetos < 40 años y > 75 . Otra crítica en este grupo es la ausencia, entre los factores de riesgo considerados en la calculadora, de antecedentes, tan importantes como la historia familiar de enfermedad aterosclerótica.

CONTROVERSIAS EN LA APLICACIÓN DE LA NUEVA CALCULADORA DE RIESGO

La nueva calculadora de riesgo constituye, sin duda alguna, una de las mayores áreas de controversia de estas nuevas guías.

La pregunta inmediata que surge es: ¿por qué se necesitaba una nueva calculadora de riesgo? La respuesta para los miembros del panel de expertos es obvia: el puntaje de Framingham más usado, construido hace ya muchos años, considera, fundamentalmente, población caucásica, muy distinta a la población actual de los Estados Unidos, constituida por varias etnias. Otros argumentos fueron que el puntaje de Framingham considera sólo eventos cardiovasculares ateroscleróticos coronarios. Finalmente, otros puntajes de cálculo de riesgo, también muy usados, incluyen eventos poco confiables, además de los eventos duros, como la falla cardíaca e incluso hospitalizaciones (eventos que “no” son “duros”). En este sentido, y en la dirección correcta, la nueva calculadora de riesgo incluyó sólo eventos ateroscleróticos duros, tanto coronarios como cerebrovasculares, estos últimos, los grandes ausentes en otras calculadoras de riesgo.

La gran crítica a esta nueva calculadora, construida basándose en información antigua, proveniente del estudio ARIC⁸ (Atherosclerotic Risk in Communities study), the Cardiovascular Health Study⁹, the Coronary Artery Risk Development in Youth Adults study¹⁰, y el Framingham Heart study¹¹⁻¹², ha sido que no es exacta en su cálculo.

Esta crítica ha venido de Paul Ridker y Nancy Cook, quienes usando las cohortes de los estudios Physician's Health Study¹³, Women's Health Study¹⁴ y Women's Health Initiative¹⁵, demostraron que podría haber una sobreestimación del riesgo cardiovascular a 10 años de entre un 75%-150% (aproximadamente 30 millones de nuevas personas con indicación de estatinas)⁷. Basándose también en la nueva calculadora, Kavousi y cols¹⁶, han estimado que las nuevas guías, si se aplicaran a la población europea del estudio Rotterdam, indicaría estatinas a todos los hombres de la población de ese estudio y a dos tercios de las mujeres. En la misma línea, Pencina y cols¹⁷, en los Estados Unidos, recientemente han reportado que al aplicar estas guías a la población de NHANES 2005-2010, se aumentaría en casi 13 millones el número de personas a quienes se les indicaría una estatina. Es lo que ha sido llamado por algunos "estatinización".

Otros comentarios han venido del rango etario considerado en la nueva calculadora: sólo personas entre 40 y 75 años. ¿Cómo calculamos el riesgo de personas más jóvenes y/o más añosas? ¿Es válido decirle a un paciente que dado que no existen suficientes estudios clínicos randomizados en personas < de 40 años y/o mayores de 75 años, no podemos manifestarnos sobre su riesgo? Ciertamente, no.

Finalmente, varios autores han sugerido que el poder de discriminación de la nueva calculadora es bajo, con una curva C (C-statistic) que varía entre 0.59 y 0.80 en blancos y 0.55 y 0.81 en negros.

Basados en lo discutido previamente, y considerando la guía ATP III, las guías canadiense y europea, nuestras recomendaciones son las siguientes:

- Respetar el uso de los cuatro grupos planteados para uso de estatinas.
- Uso de dosis máximas tolerables de estatinas en los grupos definidos como de alto riesgo cardiovascular absoluto.
- Evitar el uso de combinaciones de otros hipolipemiantes junto a estatinas, salvo que se demuestre intolerancia absoluta a las mismas, que los niveles de LDL alcanzados sean claramente insuficientes, o que pese a terapia progrese la enfermedad cardiovascular.
- Incluir el accidente vascular encefálico y accidente isquémico transitorio en la nueva definición de Enfermedad Aterosclerótica CV.
- Inclusión de los pacientes diabéticos como sujetos de alto riesgo cardiovascular absoluto, y por lo tanto, merecedores de uso de estatinas.
- No excluir de indicaciones de estatinas a los sujetos < 40 años y/o mayores de 75 años, en los grupos 3 y 4. En estos casos, considerar el uso de guía ATP III, europea o canadiense, siempre balanceando efectos beneficiosos y deletéreos de las estatinas.
- Control de perfil lipídico de acuerdo a guías antiguas ATP III, y/o europeas o canadienses, para determinar nivel de alcance de objetivo de control de LDL y adherencia a terapia con estatinas. O sea, planteamos mantener el uso de objetivos de control de LDL < 70 mg/dl y /o reducción de al menos 50% en pacientes de alto riesgo cardiovascular.
- Conservar el objetivo de colesterol no-HDL en sujetos con hipertrigliceridemia, conservando la validez del concepto de riesgo residual.
- Uso de nueva calculadora de riesgo como una aproximación al riesgo del paciente, considerando que no hay validación para población nacional.

Referencias:

1. STONE NJ, ROBINSON JG, LICHTENSTEIN AH, BAIREY MERZ CN, BLUM CB, ECKEL RH, 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: S1-45.
2. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001; 285: 2486-97.
3. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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: 3143-421.
4. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CN, BREWER HB JR, CLARK LT, HUNNINGHAKE DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
5. GENEST JI, MCPHERSON R, FROHLICH J, ANDERSON T, CAMPBELL N, CARPENTIER A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *The Canadian journal of cardiology* 2009; 25: 567-79.
6. CATAPANO AL, REINER Z, DE BACKER G, GRAHAM I, TASKINEN MR, 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). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3-46.
7. RIDKER PM, COOK NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013; 382: 1762-5.
8. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *American journal of epidemiology* 1989; 129: 687-702.
9. FRIED LP, BORHANI NO, ENRIGHT P, FURBERG CD, GARDIN JM, KRONMAL RA, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Annals of epidemiology* 1991; 1: 263-76.
10. FRIED LP1, BORHANI NO, ENRIGHT P, FURBERG CD, GARDIN JM, KRONMAL RA, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *Journal of clinical epidemiology* 1988; 41: 1105-16.
11. DAWBER TR, KANNEL WB, LYELL LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1963; 107: 539-56.
12. KANNEL WB, FEINLEIB M, MCNAMARA PM, GARRISON RJ, CASTELLI WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *American journal of epidemiology* 1979; 110: 281-90.
13. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *The New England journal of medicine* 1989; 321: 129-35.
14. RIDKER PM1, COOK NR, LEE IM, GORDON D, GAZIANO JM, MANSON JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *The New England journal of medicine* 2005; 352: 1293-304.
15. LANGER RD, WHITE E, LEWIS CE, KOTCHEN JM, HENDRIX SL, TREVISAN M. The Women's Health Initiative Observational Study: baseline characteristics of participants and reliability of baseline measures. *Annals of epidemiology* 2003; 13: S107-21.
16. KAVOUSHI M, LEENING MJ, NANCHEN D, GREENLAND P, GRAHAM I, STEYERBERG EW, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2014; 311: 1416-23.
17. PENCINA MJ1, 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. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1422-31.