

Cifras objetivo de colesterol LDL o no-HDL en prevención primaria. ¿Cuáles son sus evidencias?

Patxi Ezkurra Loiola

Centro de Salud Zumaia, Gipuzkoa. Osakidetza. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

El nivel plasmático de colesterol es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad coronaria. El impacto de los niveles de colesterol sobre la mortalidad cardiovascular en los países del sur de Europa es muy inferior al de otras naciones (norte de Europa o Estados Unidos)¹.

Diferentes estudios han relacionado distintas fracciones del colesterol con la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y la morbilidad cardiovascular. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se ha calculado siempre por la fórmula de Friedewald, que consiste en la sustracción al colesterol total (CT) del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y de la estimación de las lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL), que son estimadas como los triglicéridos (TG)/5. Esta fórmula no se usa cuando el nivel de los TG en plasma es mayor de 400 mg/dl, ya que sobrestima la cantidad de c-VLDL e infravaloraría las cifras reales de c-LDL¹. Hasta la fecha en la mayoría de las guías se ha considerado la necesidad de realizarlo en ayunas (al menos 12 horas); sin embargo, estudios corroboran que puede ser igual de válida la cifra obtenida sin guardar el período de ayuno. La guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence) considera más adecuada la detección del colesterol no-HDL que se obtiene de restar al CT el c-HDL, obvia los problemas que pueden plantear las cifras de TG y considera que no es necesario guardar ayuno para su obtención, teniendo una relación tan buena o mejor con las variables de morbimortalidad cardiovascular que los niveles de c-LDL².

Ahora bien, hasta fechas recientes la mayoría de los consensos internacionales defendían unas cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria y secundaria para la disminución efectiva de la morbimortalidad cardiovascular en población general y en la población con diabetes tipo 2 (DM2)^{1,3}. La Asociación de Diabetes Americana (ADA) en sus propuestas para el año 2014 recomienda que en las personas con DM2 sin enfermedad cardiovascular (ECV) declarada el objetivo debe ser un c-LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l)

(Evidencia grado B). En prevención secundaria, propone un objetivo de c-LDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l), con una dosis alta de estatina (Evidencia grado B). Si los pacientes tratados con el fármaco no alcanzan el objetivo antes enunciado con las dosis máximas toleradas de estatinas, una reducción del c-LDL del 30-40 % del valor basal es un objetivo terapéutico alternativo (Evidencia grado B)³.

Sin embargo, nos podríamos preguntar si los estudios en que se basan estas evidencias tenían como objetivo obtener unas cifras de c-LDL concretas. No existen trabajos que evalúen la eficacia de intervenciones diseñadas para alcanzar cifras de c-LDL concretas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general ni en pacientes con DM2. Aunque se ha demostrado que el descenso del c-LDL está asociado a una disminución del riesgo de eventos coronarios, todos los estudios se han llevado a cabo con una dosis concreta de estatina, sin fijarse una cifra objetivo de c-LDL, es decir, sin ajustar la dosis de estatinas o añadir otros hipolipemiantes para obtener la cifra objetivo de c-LDL³⁻⁵. Sí se han identificado metaanálisis que calculan la reducción de riesgo de ECV por cada mmol (1 mmol = 38,5 mg) que se reduce el nivel de c-LDL, tanto en población general como con DM2, con estatinas frente a placebo⁶⁻⁸. Así, en el metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialist (CTT 2008)⁶ en pacientes con DM2 se ha calculado que las estatinas reducen la mortalidad por todas las causas alrededor de un 9 % y un 13 % en la mortalidad cardiovascular, así como un 21 % la morbilidad cardiovascular por cada mmol de reducción en el c-LDL. Sin embargo, estos estudios se han obtenido de simulaciones matemáticas o modelizaciones y no de ensayos clínicos diseñados a tal fin. Los resultados de este análisis coinciden mucho con los obtenidos en otro metaanálisis de De Vries et al.⁹ específicamente diseñado sobre el efecto de las estatinas en estudios de pacientes con DM2 sin ECV y en el que sus resultados constatan que las estatinas reducen los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (riesgo relativo [RR]: 0,75; IC 95 %: 0,67-0,95), los ictus fatales y no fatales (RR: 0,69; IC 95 %: 0,51-0,92), el infarto de miocardio fatal

y no fatal (RR: 0,70; IC 95 %: 0,54-0,90) sin que haya sido significativa la reducción de mortalidad por todas las causas (RR: 0,84; IC 95 %: 0,65-1,09). Guiar el tratamiento de pacientes por niveles objetivo de c-LDL llevaría a aumentar la dosis de estatinas e incluso a utilizar otros tratamientos en combinación con las estatinas en aquellos pacientes que no consiguen alcanzar dichas cifras, con el posible aumento de efectos adversos producidos por estos tratamientos.

Llegados a ese punto, cabe preguntarse si debemos tratar con estatinas a los pacientes en función de su riesgo de padecer eventos cardiovasculares en los próximos 5-10 años o por las cifras objetivo de c-LDL. Así, en los recientes consensos del American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) del año 2013⁵ y en la guía de lípidos de la NICE 2014² se presenta una nueva estructura cambiando el paradigma clásico que constituía un dogma, al abandonar la estrategia del objetivo de cifras de c-LDL y centrar la intervención en el riesgo cardiovascular (RCV) de los pacientes. La guía de la ACC/AHA considera que el beneficio del tratamiento con estatinas se centra en cuatro grupos poblacionales y que su intensidad viene orientada según el nivel de riesgo. En los pacientes con ECV o c-LDL > 190 mg/dl no es necesario calcular el RCV. En aquellos con DM y c-LDL entre 70 y 189 mg/dl, si el RCV es $\geq 7,5\%$, se recomienda terapia de alta intensidad; el resto con moderada intensidad. En los pacientes diabéticos con edad < 40 años o > 75 años, debe valorarse el balance beneficio-riesgo para decidir sí o no al tratamiento farmacológico. Los eventos por los que se estima el RCV a los 10 años incluyen infarto no fatal, muerte de origen cardiovascular e ictus fatal y no fatal. Recomiendan para su cálculo la función derivada del estudio The Pooled Cohort Equations (<http://clinicalcardiology.com/ASCVD/PooledCohort.aspx>).

La guía NICE 2014 de lípidos, que modifica la anterior del año 2008, cambia la función para el cálculo del RCV para toda la población, incluidos los pacientes con DM2. Esta regla de predicción clínica (RPC) es el QRISK2 y es válida para pacientes hasta la edad de 84 años. Las novedades más importantes vienen de la toma de decisiones tras la explicación del RCV de la persona y los posibles beneficios y riesgos del tratamiento con la situación y comorbilidades del paciente (próxima a salir una guía de ayuda al paciente). Aconseja en prevención primaria la toma de atorvastatina 20 mg a los pacientes con DM2 y un RCV $\geq 10\%$ según el QRISK2 (basada en estudios de moderada-alta calidad y estudios de coste-efectividad). Se propone la determinación del colesterol no-HDL como seguimiento y para ver la adherencia al tratamiento y no como objetivo. Se considera que el tratamiento es efectivo cuando se reduce al menos un 40 % del colesterol no-HDL.

Se han publicado multitud de artículos en los que se ha defendido la necesidad de reorientar los objetivos de c-LDL al cálculo del RCV del paciente¹⁰⁻¹². Los fundamentos más argumentados son:

1. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) actuales no indican las cifras objetivo de c-LDL que se deben alcanzar.
2. No se sabe cuál es la reducción adicional de riesgo obtenido por alcanzar una cifra objetivo de c-LDL frente a otra.
3. No se han tenido en cuenta los efectos adversos potenciales de la utilización de tratamientos combinados para alcanzar dichas cifras objetivo.
4. El enfoque basado en el RCV es más personalizado, seguro y eficaz, ya que alcanzaría a un número mayor de personas y basado en la evidencia. Otras controversias serían que no todos los hipolipemiantes que reducen el nivel de c-LDL obtienen beneficios en mortalidad cardiovascular (ezetimiba, fibratos, ácido nicotínico, niacina). Las estatinas tienen un efecto de clase pleiotrópico e antiinflamatorio independiente de los niveles de colesterol y no por bajar el c-LDL vamos a obtener mejores resultados, como ha surgido con la hemoglobina glucosilada en el control glucémico o con la tensión arterial aumentando la mortalidad o los efectos secundarios.

Numerosas controversias se han derivado de las diferentes RPC para calcular el RCV en las distintas poblaciones, ya que de ellas se deriva la cantidad de gente a tratar con estatinas^{13,14}. Esta estrategia (*shot and forget*) viene orientada a reducir el RCV del paciente mediante la toma de una estatina en dosis predefinidas y abandona las cifras objetivo de c-LDL. El umbral de RCV para tratar con estatinas en la ACC/AHA es del 7,5 %, lo cual supone que se trataría alrededor de un tercio de la población en Estados Unidos en prevención primaria. Esta RPC se ha comprobado que sobrestima el riesgo cuando se aplica a otras poblaciones de estudios como Women's Health Study, Physicians Health Study, MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention group of Adult Japanese). En cuanto al nivel de RCV exigido por la NICE con el QRISK2 del 10 % (anteriormente era del 20 % en 2008), ha suscitado críticas aun siendo más conservadores que los americanos con el argumento de sobretratar a cinco millones de personas sanas. La respuesta de la NICE dice que para el grupo de personas afectadas por el criterio actual (aquellas con un RCV del 10 al 19 % en diez años), el número estimado necesario a tratar (NNT) durante diez años para evitar un evento es de alrededor de veinte. Aplicado a través de la población potencial cubierta por la nueva guía, esto podría evitar hasta 9000 muertes y hasta 50 000 ictus no mortales y ataques cardíacos en un período de tres años. Así, en la revisión

sión Cochrane de 2013⁸ de estatinas en prevención primaria consideran un NNT de 167 para categorías de RCV < 5 % a los 5 años y de 67 para el grupo de 5 a 10 % de RCV para prevenir un evento cardiovascular mayor. No debemos olvidarnos de que el beneficio del tratamiento de estatinas depende en gran medida del nivel de RCV de la población, o sea, que el beneficio será mayor cuanto mayor sea el RCV absoluto. En España y poblaciones mediterráneas el riesgo absoluto de padecer ECV es más reducido que en los países anglosajones y las RPC utilizadas, excepto la del Registro Gironí del Cor (REGICOR), sobrestiman el RCV de los pacientes con DM2^{15,16}. De los cuatro ECA (ASCOT-LLA [Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm], ASPEN [Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoint in Non- Insulin- Dependent Diabetes Mellitus], CARDS [Collaborative Atorvastatin Diabetes Study], HPS [Heart Protection Study]) incluidos en el metaanálisis de De Vries se ha realizado una estimación del RCV, según ecuación de REGICOR, de los pacientes con DM2 incluidos en este metaanálisis, con los datos de sus características basales. De esta manera se ha comprobado que el

RCV basal estimado de los pacientes de los tres ECA que obtienen diferencias significativas es mayor del 10 % y en algún supuesto incluso del 19 % (varones fumadores) y, sin embargo, en el estudio ASPEN, que es el único que incluye población mediterránea y en el que las estatinas no han resultado eficaces, el RCV es del 5-10 %¹⁶.

En definitiva y como se ha defendido en la guía de práctica clínica de DM2 del Ministerio de Sanidad y Consumo y en la actualización de esta en Osakidetza 2013 y en la realizada por la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud del año 2011¹⁷, no debemos plantearnos objetivos de c-LDL y hemos de basarnos en el RCV del paciente con DM2 a través de la RPC de REGICOR, considerando el tratamiento con estatinas en pacientes con un riesgo ≥ 10 % y siempre teniendo en cuenta los beneficios y riesgos contrastados en personas con DM2 que no han sufrido previamente un evento cardiovascular. Se aconseja la determinación del colesterol no-HDL para el seguimiento de la adherencia al tratamiento con estatinas, pero no como un objetivo en sí mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.; Sociedad Europea de Prevención y Rehabilitación cardiovascular (EACPR). Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol* 2012;65(10):937.e1-e66.
- National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. (Clinical guideline181) 2014. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/CG181.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
- Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza-Servicio Vasco de Salud; 2014.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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(9841):581-90.
- 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.
- deVries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012;72(18):2365-73.
- Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the adult treatment panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:2-5.
- Krumholz HM. Target cardiovascular risk rather than cholesterol concentration. *BMJ* 2013;347:f7110.
- Montori VM, Brito JP, Ting HH. Patient-centered and practical application of new high cholesterol guidelines to prevent cardiovascular disease. *JAMA* 2014;311(5):465-6.

13. Hawkes N. NICE sticks to its advice to drop threshold for prescribing statins. *BMJ* 2014;349:g4694.
14. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ* 2014;348:g3937.
15. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008 Guías de Práctica Clínica en el SNS: Osteba N.º 2006/08.
16. Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2013. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/>. Último acceso: 28 de noviembre de 2014.
17. Ezkurra P, Artola S, Diez J, García-Soidán J, Mata M, Mediavilla J, et al. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la Red GDPS; 2011:1-124. Disponible en: <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=542>. Último acceso: 28 de noviembre de 2014.