



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Control del colesterol LDL en pacientes de muy alto riesgo vascular. Algoritmo simplificado para alcanzar objetivos de colesterol LDL «en dos pasos»



Carlos Guijarro-Herraiz^{a,e,*}, Luis Masana-Marin^{b,e}, Enrique Galve^{c,f}
y Alberto Cordero-Fort^{d,f}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

^b Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, CIBERDEM, Reus, Tarragona, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

^e Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

^f Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología.

Recibido el 6 de mayo de 2014; aceptado el 21 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 19 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia;
Colesterol LDL;
Factores de riesgo;
Hipolipemiantes;
Algoritmo

Resumen La reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es el principal objetivo del tratamiento hipolipemiante del paciente de muy alto riesgo cardiovascular. En estos pacientes el objetivo terapéutico es conseguir un cLDL menor de 70 mg/dl, según las guías de prevención cardiovascular comúnmente utilizadas en España y en Europa. Sin embargo, el grado de consecución de objetivos en este grupo de pacientes es muy bajo. En este artículo se analiza la prevalencia de este problema y las causas que lo motivan. También se dan recomendaciones y herramientas que pueden facilitar el diseño de la estrategia de tratamiento óptima para lograr la consecución de objetivos. Además, se presenta una novedosa herramienta con un sencillo algoritmo que puede permitir el control del paciente de muy alto riesgo cardiovascular «en 2 pasos», es decir, con solo 2 visitas al médico.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cguijarro@fhalcorcon.es (C. Guijarro-Herraiz).

KEYWORDS

Hypercholesterolemia;
LDL cholesterol;
Risk factors;
Hypolipidemic agents;
Algorithm

LDL cholesterol control in patients with very high cardiovascular risk. A simplified algorithm for achieving LDL cholesterol goals «in two steps»

Abstract Reducing low density lipoprotein-cholesterol (LDL-c) is the main lipid goal of treatment for patients with very high cardiovascular risk. In these patients the therapeutic goal is to achieve a LDL-c lower than 70 mg/dL, as recommended by the guidelines for cardiovascular prevention commonly used in Spain and Europe. However, the degree of achieving these objectives in this group of patients is very low. This article describes the prevalence of the problem and the causes that motivate it. Recommendations and tools that can facilitate the design of an optimal treatment strategy for achieving the goals are also given. In addition, a new tool with a simple algorithm that can allow these very high risk patients to achieve the goals «in two-steps», i.e., with only two doctor check-ups, is presented.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La prevención cardiovascular en pacientes de muy alto riesgo se centra en la reducción de las concentraciones de colesterol LDL

La enfermedad cardiovascular (ECV) causa el 47% de las muertes que se producen en Europa. Cuatro millones de personas mueren anualmente en Europa por este motivo¹. Las causas de la ECV son múltiples, pero entre ellas destacan las concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)²⁻⁴. Existen evidencias incuestionables de que la reducción del cLDL puede prevenir la aparición de las ECV. En pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 la reducción del cLDL también previene la aparición y la progresión de ECV. La mayoría de los estudios de intervención con fármacos hipolipemiantes utilizan este parámetro, el cLDL, como indicador de respuesta al tratamiento. La hipertrigliceridemia y las concentraciones bajas en plasma de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) también son factores de riesgo independiente de ECV, pero en general su correlación con la misma no es tan fuerte como con la elevación del cLDL³. Además, existen interrogantes sobre el impacto clínico que tienen las intervenciones para disminuir los niveles de triglicéridos o aumentar los niveles de cHDL⁵⁻¹¹. Por todo ello, la reducción del cLDL sigue siendo el principal objetivo de tratamiento de las estrategias de manejo de las dislipidemias en todas las guías^{3,4,12-14}.

El objetivo terapéutico es colesterol LDL < 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo

Las guías europeas más recientes sobre la prevención de la ECV en la práctica clínica³ incluyen como pacientes de muy alto riesgo cardiovascular los pacientes en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- ECV documentada por pruebas invasivas o no invasivas (tales como coronariografía, resonancia magnética, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio previo, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria (intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización aortocoronaria)

u otros procedimientos de revascularización arterial, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica.

- Diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) con uno o más factores de riesgo cardiovascular y/o lesiones de órgano diana (tales como microalbuminuria: 30-300 mg/24 h).
- Enfermedad renal crónica grave (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²).
- Riesgo cardiovascular estimado a 10 años $\geq$ 10% por las tablas SCORE.

Existen numerosas evidencias que demuestran que una reducción absoluta del cLDL a menos de 70 mg/dl, o una reducción relativa del 50% cuando este objetivo no es alcanzable, proporcionan el máximo beneficio para la disminución de la ECV en los sujetos de muy alto riesgo cardiovascular¹⁵⁻¹⁹, y de acuerdo con las guías europeas más recientes, este ha de ser el objetivo^{3,4}.

Sin embargo, a pesar de las evidencias del beneficio de un estricto control lipídico, el grado de consecución de objetivos en este grupo de pacientes de muy alto riesgo es alarmantemente bajo. En el estudio L-TAP, realizado en Estados Unidos en 1996 y 1997 con cerca de 5.000 pacientes, se encontró que la consecución de objetivos de cLDL en atención primaria era del 38%, y solo del 18% en los pacientes con enfermedad coronaria²⁰. El estudio L-TAP 2, realizado 10 años después con más de 10.000 pacientes en 9 países, incluyendo España, mostró mejores resultados que el estudio inicial, pero aun así cerca de un tercio de los pacientes no alcanzaban los objetivos de cLDL. Además, solo el 30% de los pacientes de muy alto riesgo, aquellos con enfermedad coronaria y $\geq$ 2 factores de riesgo cardiovascular, habían alcanzado el objetivo de cLDL < 70 mg/dl. España obtuvo los peores resultados globales en este estudio, pues solo el 47,5% de los pacientes alcanzaban los objetivos indicados en las guías²¹. Los ensayos EUROASPIRE I, II y III estudiaron las cifras de colesterol total en pacientes con enfermedad coronaria en los años 1995-1996, 1999-2000 y 2006-2007 en 9, 15 y 22 países europeos, respectivamente. La proporción de pacientes con tasas de colesterol total alto ($\geq$ 174 mg/dl) fue del 94,5% en el EUROASPIRE I, del 76,7%

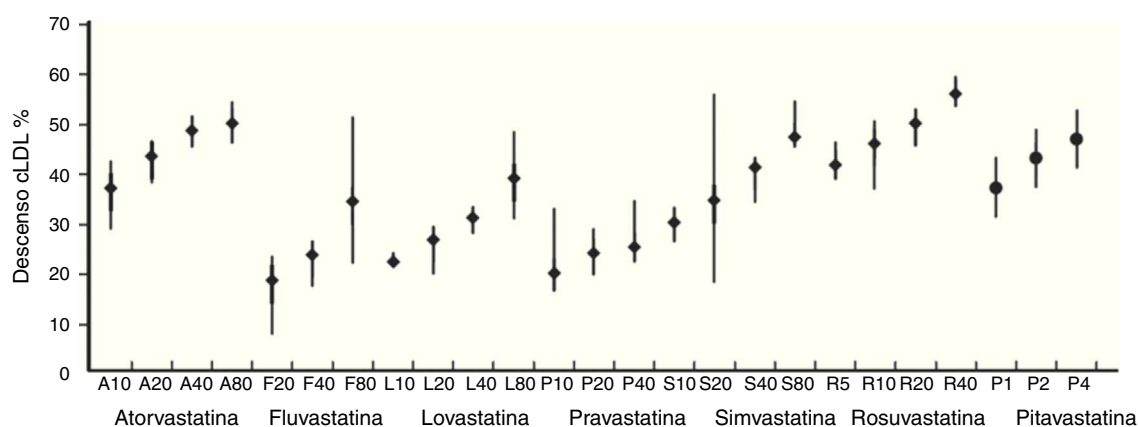
Tabla 1 Reducción porcentual del cLDL requerida para alcanzar los objetivos en función del valor basal⁴

cLDL basal		Reducción hasta cLDL objetivo (%)		
mmol/l	~ mg/dl	< 1,8 mmol/l (~ 70 mg/dl)	< 2,5 mmol/l (~ 100 mg/dl)	< 3 mmol/l (~ 115 mg/dl)
> 6,2	> 240	> 70	> 60	> 55
5,2-6,2	200-240	65-70	50-60	40-55
4,4-5,2	170-200	60-65	40-50	30-45
3,9-4,4	150-170	55-60	35-40	25-30
3,4-3,9	130-150	45-55	25-35	10-25
2,9-3,4	110-130	35-45	10-25	< 10
2,3-2,9	90-110	22-35	< 10	-
1,8-2,3	70-90	< 22	-	-

en el EUROASPIRE II y del 46,2% en el EUROASPIRE III. Estas tasas de hipercolesterolemia en pacientes de alto riesgo, aunque muestran una tendencia positiva, siguen siendo inaceptablemente altas²². Muchos otros estudios han mostrado datos similares evidenciando un mal control lipídico en los pacientes de alto riesgo. Los estudios EURIKA y REALITY llevados a cabo en 12 y 10 países europeos, respectivamente, incluyendo España, también mostraron altas tasas de pacientes de alto riesgo cardiovascular con mal control lipídico^{23,24}. En el estudio DYSIS-España, la tasa de pacientes con ECV o diabéticos con cLDL > 100 mg/dl fue del 51,3 y del 64,7%, respectivamente, mientras que los pacientes de ambos grupos con cLDL > 70 mg/dl fue superior al 90%²⁵. Los estudios realizados exclusivamente en España también muestran datos preocupantes. En el estudio DARIOS, que estudiaba cerca de 28.000 individuos a partir del año 2000, apenas el 1% de los varones y el 2% de las mujeres con diabetes o con un riesgo cardiovascular alto o muy alto alcanzaban los objetivos de cLDL < 100 mg/dl²⁶. El estudio ENRICA, realizado en más de 11.000 pacientes en España entre 2008 y 2010, mostró que entre los pacientes diabéticos o con ECV, con cLDL elevado y en tratamiento farmacológico, solo el 40,5 y el 43,6%, respectivamente, tenían cLDL < 100 mg/dl, y solo el 7,0 y el 5,2% tenían cLDL < 70 mg/dl²⁷. En el estudio CODIMET, realizado expresamente en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2, la proporción de pacientes con cLDL > 70 mg/dl fue del 88,4% en

el grupo coronario, del 87,0% en los pacientes con diabetes tipo 2 y del 81,1% en los pacientes con ambas patologías²⁸. Finalmente, en el estudio EDICONDIS-ULISEA se evaluó la consecución del objetivo de cLDL, según la guía europea de prevención cardiovascular de 2007, en pacientes dislipidémicos atendidos en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Se incluyeron 1.828 pacientes adultos procedentes de 43 unidades de lípidos. Se recogieron de manera retrospectiva datos analíticos correspondientes a 2 consultas realizadas en la unidad de lípidos: la inicial y la última disponible, con una mediana de tiempo entre las 2 visitas de 12,9 meses. El 70% de los pacientes remitidos no estaban en el objetivo de cLDL, a pesar de que aproximadamente el 55% recibían fármacos hipolipemiantes, fundamentalmente estatinas, la mayoría a dosis bajas/moderadas. Globalmente, el 44,7% de los pacientes alcanzaron los objetivos terapéuticos en cLDL. En los pacientes de especial riesgo, como son aquellos con enfermedad vascular establecida o diabetes, la consecución de objetivos alcanzó el 65,3 y el 50,4%, respectivamente²⁹.

En las guías sobre el tratamiento del colesterol para reducir la ECV de la *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) publicadas en 2013¹⁴ hay cambios relevantes respecto a las guías previas de 2011³⁰ y respecto al resto de guías internacionales^{3,4,12,13}. En estas guías de la AHA/ACC no se establece un objetivo fijo de

**Figura 1** Equivalencia terapéutica de las estatinas en función del descenso que producen en el cLDL⁴.

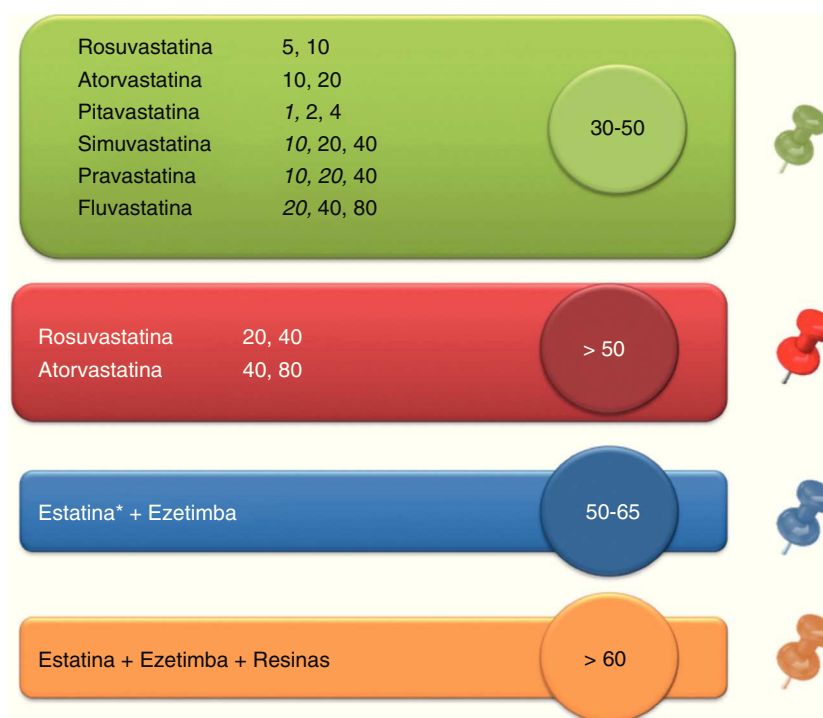


Figura 2 Asociación entre tratamientos hipolipemiantes y reducciones porcentuales de cLDL que producen con un código de colores^{4,14}. Los fármacos a las dosis que aparecen en **negrita** han demostrado reducción de complicaciones cardiovasculares en ensayos clínicos aleatorizados.

*Ezetimiba evaluada en combinación con simvastatina.

Resinas: colestiramina, colestipol, colesevelam.

cLDL, pues se considera que no hay suficiente evidencia que apoye esta estrategia basada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados. En su lugar se identifican 4 grupos de riesgo en los que está indicado el uso de estatinas: ECV establecida, prevención primaria en pacientes con cLDL > 190 mg/dl, pacientes con diabetes mellitus entre 40-75 años y cLDL 70-189 mg/dl, y riesgo calculado a 10 años > 7,5%. En estos grupos de pacientes se indica el uso de estatinas dando 2 opciones: usar estatinas de potencia moderada (con capacidad de reducción de cLDL del 30-50%) o usar estatinas de potencia elevada (con capacidad de reducción de cLDL $\geq$ 50%). La decisión final del uso de estatinas de potencia moderada o alta se deja básicamente en manos del clínico en los dos últimos grupos de pacientes mencionados. Además, en estas nuevas guías americanas se desarrolla un nuevo modelo de estimación del riesgo cardiovascular que no es comparable con el SCORE recomendado en las guías europeas.

Este cambio de paradigma en el manejo del riesgo cardiovascular llevado a cabo por la AHA/ACC ha desatado una considerable controversia. Los autores de las guías europeas han considerado que las guías americanas son excesivamente restrictivas al incorporar exclusivamente la evidencia de ensayos clínicos controlados e ignorar el resto de información científica en relación con la dislipidemia y la arteriosclerosis. Por tanto, consideran que las recomendaciones europeas ofrecen una aproximación más completa y recomiendan mantener los objetivos terapéuticos reflejados en las guías EAS/ESC³¹.

Análisis de las causas del fracaso

La falta de control terapéutico de los niveles séricos de cLDL es consecuencia de la interacción de diferentes factores, relacionados tanto con los enfermos como con el tratamiento recomendado por los médicos o las facilidades ofrecidas por los sistemas sanitarios para acceder a los diferentes tratamientos³². En primer lugar, hay causas atribuibles a los pacientes o a su entorno y que se traducen en una insuficiente adherencia al tratamiento. Un estudio americano demostró que al final del primer año de tratamiento la proporción de pacientes que abandona su primer tratamiento hipolipemiante es del 68,3% en caso de usar fármacos secuestradores de ácidos biliares, 55,4% para la niacina, 39,9% en caso de usar fibratos, 33,0% si usaban un inhibidor de la absorción del colesterol y 28,9% si usaban estatinas³³. La falta de adherencia se puede relacionar con la presencia de efectos adversos, con la preocupación por la aparición de efectos adversos en el futuro, con el coste del tratamiento, con las posibles interacciones con otros medicamentos, o con la percepción por parte del paciente de falta de eficacia, de carácter solo temporal o poco relevante para la prevención cardiovascular³⁴.

Los médicos prescriptores también pueden influir en un mal control de la hiperlipidemia en los pacientes de alto riesgo. Un control inadecuado del paciente tras la prescripción del hipolipemiante³⁵ o una insuficiente comunicación entre el médico y el paciente se han asociado con una

Tabla 2 Relación entre niveles basales de cLDL, niveles de riesgo y el código de colores que indica los tratamientos necesarios para alcanzar los objetivos de cLDL. Esta tabla aplica en prevención primaria. Aunque los pacientes con ECV pueden requerir intervención, además deben ser considerados para un objetivo menor de 70 mg/dl.^{4,45}

Riesgo CV total (SCORE) (%)	Concentración de cLDL				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 a < 100 mg/dl 1,8 a < 2,5 mmol/l	100 a < 155 mg/dl 2,5 a < 4,0 mmol/l	155 a < 190 mg/dl 4,0 a < 4,9 mmol/l	190 mg/dl 4,9 mmol/l
< 1	No intervenir en lípidos		Intervención en el estilo de vida		Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos
Clase ^a / Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 a < 5	Intervención en el estilo de vida		Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos
Clase ^a / Nivel ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
5 a < 10 o riesgo alto	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos
Clase ^a / Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos
Clase ^a / Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio. ^a Clase de recomendación. ^b Nivel de evidencia. Referencias del nivel A.

^c En pacientes con IM, debe considerarse la administración de estatinas independientemente de la concentración de cLDL.

alta tasa de fracasos del tratamiento³³. Por otra parte, se ha descrito que los especialistas priorizan su atención en los pacientes hospitalizados o con enfermedades agudas y sienten menor compromiso en el tratamiento de pacientes crónicos³⁶.

El infratratamiento de las hiperlipidemias se relaciona con la inercia terapéutica, es decir, con el hecho de que en las sucesivas revisiones clínicas no se modifiquen los tratamientos aunque no se hayan alcanzado los objetivos terapéuticos marcados por las guías, a pesar de disponer de alternativas terapéuticas³⁷. La falta de acuerdo con las recomendaciones y la falta de formación o habilidades para la aplicación de las recomendaciones pueden asociarse a este fenómeno³². Además, se ha observado que los médicos pueden sobreestimar el control de la dislipidemia en muchos de sus pacientes al percibir que tienen controlados más pacientes de los que realmente tienen, lo que puede contribuir a la falta de consecución de objetivos³⁸.

Respecto a los aspectos organizativos y de gestión, muchos médicos se encuentran con falta de tiempo y sobrecarga de trabajo, lo que dificulta la optimización del tratamiento. También se enfrentan a la falta de estandarización de procesos, falta de trabajo en equipo, excesiva rotación de profesionales, dotación insuficiente o inapropiada de sus lugares de trabajo o dificultad para llevar a cabo cambios por parte de la administración sanitaria³². Finalmente, además de ser muchas veces heterogéneas y de tener diferente grado de actualización, las guías de práctica clínica pueden llegar a ser demasiado complejas, rígidas o costosas de implementar como para resultar de utilidad. Además, diferentes estudios han puesto de manifiesto el bajo grado de conocimiento de las guías de práctica clínica. A este respecto hay que destacar que en 2011 la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis redactaron conjuntamente, por primera vez, una guía de dislipidemia con la idea de crear un documento de

Tabla 3 Relación entre el cLDL basal (eje horizontal) y el riesgo cardiovascular con los objetivos recomendados de cLDL (eje vertical) junto con la reducción porcentual de cLDL necesaria para alcanzar objetivos⁴

		70-100	100-155	155-190	>190
LDL<115	Mujeres prem. Hombres < 40 años no fumadores				HPG, HF o HLFC 40-50
LDL<115	Mujeres postm. + HTA + fumadoras Hombres > 40 años + HTA + fumadores		15-35	35-40	40-45
LDL<100	Mujeres postm. + HTA + fumadoras Hombres > 40 años + HTA + fumadores ERC. FG 30-60 DM < 40 a. sin FR/LOD HF, HLPFC		26-35	43-47	≥ 50
LDL<70	ECV DM + FR/LOD FG < 30 > 60 años + HTA + Fumador	17-30	48-55	60-63	≥ 64

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FG: tasa de filtrado glomerular por la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease* ml/min 1.73 m^2); FR: factores de riesgo; HF: hipercolesterolemia familiar; HLFC: hiperlipidemia familiar combinada; HPG: hipercolesterolemia poligénica; HTA: hipertensión arterial; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; LOD: lesión de órgano diana; Postm: posmenopáusica; Prem: premenopáusica.

referencia para todas las sociedades y médicos implicados en la dislipidemia y el riesgo cardiovascular⁴. La publicación de guías se considera una de las principales y más eficaces estrategias para conseguir el control de los factores de riesgo, tanto que incluso se considera una prioridad en salud pública³⁹. Un registro llevado a cabo por la Sociedad Europea de Cardiología desveló que cerca de dos tercios de los cardiólogos y médicos de atención primaria estimaban el riesgo cardiovascular de forma subjetiva, y la mitad se quejaban de que las guías eran demasiado complejas de estudiar o consultar⁴⁰. Igualmente, otro registro realizado en España mostró que el grado de conocimiento de las guías es más bajo en atención primaria que entre los especialistas, y que en general es mayor cuanto menor es el número de guías al respecto, salvo que existan documentos de aplicación nacional o regional⁴¹.

Por último, hay que destacar que los propios sistemas sanitarios pueden suponer una limitación al control de la dislipidemia al restringir algunos tratamientos, alguna de las estatinas más potentes, o fomentar el uso de indiscriminado de genéricos. Los modelos sanitarios que han potenciado los incentivos a los profesionales en función de la consecución de los objetivos terapéuticos, en contraposición a la utilización de genéricos, han demostrado ser más eficaces en el control de los factores de riesgo y, lógicamente, aportar más beneficios a la población.

Todos estos factores pueden llevar a un inadecuado control lipídico de muchos pacientes y les exponen a un riesgo fácilmente evitable³². La hiperlipidemia tiene de especial, a

diferencia del resto de factores de riesgo, que la respuesta al tratamiento hipolipemiante y la consecuente reducción de complicaciones cardiovasculares es homogénea y predecible; esto no ocurre con otros factores de riesgo, ya que se ha observado que a igual reducción de la presión arterial, diferentes antihipertensivos aportan mayor protección cardiovascular e, igualmente, se ha evidenciado con los hipoglucemiantes. Además, en el control de los lípidos, cuanto mayor es la reducción de cLDL mayor es el beneficio clínico. Esto es diferente en la hipertensión o en la diabetes, en donde un descenso excesivo de las cifras tensionales o de la glucemia se asocia a un aumento de la morbilidad, lo que se ha denominado curva J³. Resulta paradójico que tanto en la hipertensión como en la diabetes, en las que se ha descrito la curva J, es habitual el uso de tratamientos combinados para conseguir objetivos, mientras que en la hiperlipidemia, donde no se ha establecido un límite inferior en el que sea arriesgado llevar al paciente, el tratamiento farmacológico combinado es menos frecuente.

Recomendaciones y herramientas para optimizar la consecución de resultados

Las guías europeas más recientes sobre el manejo de la dislipidemia dan una serie de pautas sobre cómo mejorar la adherencia a los cambios en el estilo de vida y el cumplimiento del tratamiento farmacológico de los pacientes^{3,4}.

HERRAMIENTA OBJETIVO 70

Cómo alcanzar en 2 pasos concentraciones de LDL inferiores a 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular

PRIMERA VISITA

¿Es su paciente de MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR según la definición de las guías clínicas de la ESC/EAS?

Sí

☐

No

☐

SÍ: Inicie terapia con una estatina potente a la dosis máxima*

Si su paciente está ya en tratamiento con estatinas actúe como en segunda visita

() Inicie tratamiento a la mitad de la dosis máxima en pacientes con mayor riesgo de toxicidad: insuficiencia renal, disfunción hepática, ancianos (>75 años), interacciones farmacológicas*

SEGUNDA VISITA (control analítico a los dos meses)

1. El colesterol LDL es inferior a 70 mg/dl

☐

Mantenga el tratamiento

2. El colesterol LDL esta entre 70 y 90 mg/dl

a) con dosis máxima tolerada de estatina

☐

Inicie tratamiento combinado con Ezetimiba

b) con dosis media de estatina

☐

Alcance dosis máxima tolerada de estatina potente

3. El colesterol LDL es superior a 90 mg/dl

☐

Inicie tratamiento combinado con Ezetimiba

(si no está en dosis máximas toleradas de estatina valore doblar dosis al mismo tiempo)

Figura 3 Herramienta objetivo 70: cómo alcanzar en 2 pasos concentraciones de cLDL inferiores a 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. Situaciones de riesgo para toxicidad por estatinas detalladas en la referencia⁴⁸.

Para mejorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico con múltiples fármacos se recomienda la simplificación del régimen medicamentoso reduciendo las dosis diarias y la medicación concomitante, y la selección de alternativas más económicas. Además se recomienda proporcionar instrucciones escritas y verbales claras, mantener un diálogo con el paciente sobre la adherencia al tratamiento, diseñar un régimen medicamentoso adecuado al estilo de vida y a las necesidades del paciente, buscar la implicación del paciente en su propio tratamiento y utilizar estrategias de conducta tales como recordatorios, sugerencias, automonitorización, retroalimentación o refuerzo⁴.

Sin embargo una de las razones por las que no se alcanzan los objetivos terapéuticos es que los pacientes son tratados de forma subóptima con fármacos cuya eficacia no permite los descensos de cLDL necesarios, y por ello es fundamental establecer estrategias terapéuticas acordes con las necesidades del paciente.

Para el diseño de la estrategia terapéutica más adecuada a las necesidades del paciente hace falta conocer los fármacos hipolipemiantes disponibles y su eficacia. Actualmente, los fármacos de los que disponemos son las estatinas, los secuestradores de ácidos biliares, los inhibidores de la absorción del colesterol y los fibratos, además de las diversas combinaciones de todos estos tratamientos. Entre todos ellos, por su seguridad y eficacia, destacan las estatinas, que son uno de los fármacos más estudiados en la prevención

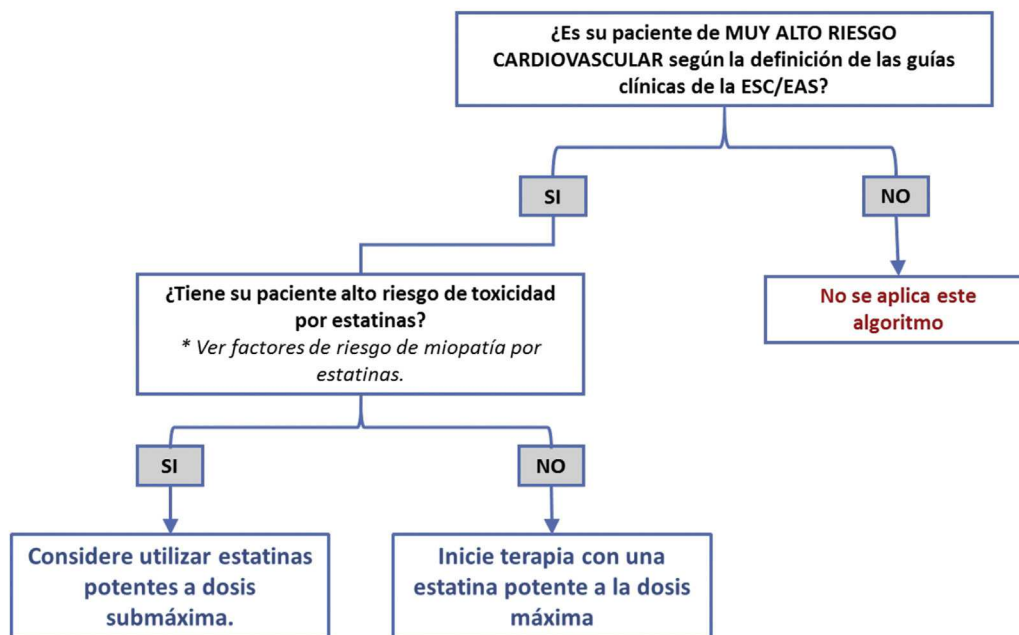
cardiovascular. En ensayos clínicos a gran escala las estatinas han demostrado que reducen significativamente la morbilidad cardiovascular tanto en prevención primaria como en prevención secundaria⁴. Por ello, las estatinas suponen el principal pilar del tratamiento hipolipemiente para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

En prevención secundaria la evidencia científica avala el uso de las estatinas más eficaces a las dosis más altas toleradas por los pacientes, por lo que las guías internacionales recomiendan esta estrategia inicial en el manejo de la hipercolesterolemia y el tratamiento farmacológico combinado si no se ha alcanzado el objetivo terapéutico^{3,4}.

Las estatinas reducen el cLDL en una proporción que depende de la estatina y de la dosis utilizada, como puede verse en la figura 1. En pacientes tratados por primera vez con estatinas, más del 90% del efecto reductor del cLDL se consigue con 4 semanas de tratamiento y se mantiene estable posteriormente⁴². Debido a que la relación dosis-respuesta de las estatinas no es proporcional, en el caso de los pacientes ya tratados se presenta una limitación en cuanto a su efecto, ya que al doblar la dosis de cualquiera de las estatinas, la reducción adicional máxima del cLDL que se puede alcanzar es de alrededor del 6% respecto al valor basal^{43,44}.

En muchos pacientes el cambio a una estatina más potente se valora como una estrategia de tratamiento, pero en este caso también existen limitaciones en la eficacia,

A

PRIMERA VISITA

Ver situaciones de riesgo de toxicidad por estatinas Figura 3⁴⁸.

B

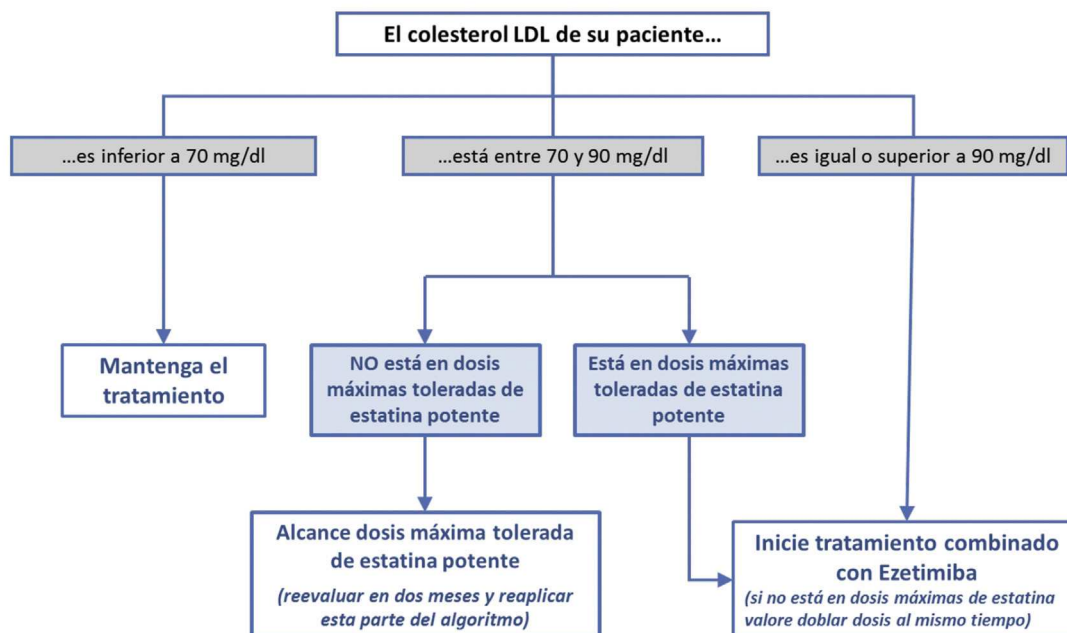
SEGUNDA VISITA (control analítico a los dos meses)

Figura 4 Herramienta objetivo 70: cómo alcanzar en 2 pasos concentraciones de cLDL inferiores a 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. A) Primera visita. B) Segunda visita⁴⁸.

Ver situaciones de riesgo de toxicidad por estatinas en la figura 3.

ya que solo se consiguen reducciones adicionales de cLDL que están alrededor de un 9% dependiendo de las pautas utilizadas⁴². La reducción máxima de cLDL que se alcanza utilizando las dosis máximas de las estatinas más potentes comercializadas en España (atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 20 mg) escasamente llega a superar el 50%. El uso de estatinas a dosis altas aumenta la aparición más frecuente de efectos adversos, como miopatía o elevación de enzimas hepáticas⁴², y recientemente se ha asociado a un mayor índice de insuficiencia renal aguda⁴⁵; si bien en general no representan un problema clínico, pueden limitar la adherencia al tratamiento.

Por tanto, en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular y con valores basales de cLDL > 150 mg/dL, en los que aún la estatina más potente en su máxima dosis no permita llegar al objetivo de < 70 mg/dL, es necesario valorar el uso de la terapia combinada con el fin de conseguir reducciones más ambiciosas del cLDL^{3,4}.

Por otra parte, para alcanzar el objetivo de cLDL, lo primero es conocer la estrategia de tratamiento según el riesgo cardiovascular y el objetivo de cLDL para ese nivel de riesgo. Para ello hay que consultar diversas tablas, como las que se puede encontrar en las guías europeas de manejo de la dislipidemia^{3,4}. En una primera tabla se puede consultar la estrategia de tratamiento en base a 5 franjas de valores de cLDL y 4 niveles de riesgo. Posteriormente hay que saber el objetivo de cLDL recomendado según el riesgo cardiovascular. Después debemos calcular, a partir del último valor de cLDL del que dispongamos, el porcentaje de reducción de cLDL necesario para conseguir el objetivo terapéutico. En los anexos de las guías europeas encontramos una tabla que puede servir para calcular la reducción porcentual del cLDL requerida para alcanzar los objetivos en función del valor basal (tabla 1). Tras conocer este porcentaje de reducción se consultan las gráficas que muestran la equivalencia terapéutica de las estatinas en lo referido a reducción del cLDL (fig. 1)⁴. Como vemos, todo este proceso puede resultar algo complejo.

En el año 2005 Masana y Plana⁴⁶ publicaron unas recomendaciones sobre las estrategias a seguir en la terapéutica hipocolesterolemizante. En ellas se abogaba por la planificación del tratamiento para utilizar los fármacos disponibles de la mayor eficacia posible y llegar al tratamiento idóneo en un máximo de 2 pasos. En estas recomendaciones se facilitaba una tabla en la que se mostraban en columnas el valor inicial de cLDL del paciente, el porcentaje de cLDL que debe reducirse para alcanzar los objetivos terapéuticos según el riesgo del paciente y los fármacos o combinación de fármacos que permitirán la reducción de cLDL necesaria para alcanzar los objetivos terapéuticos. Además, se indicaban de forma muy sencilla las actuaciones a realizar en la primera visita y en la segunda visita tanto en pacientes sin tratamiento hipolipemizante como en pacientes en tratamiento. Estas tablas se actualizaron en el año 2010 y han demostrado ser de utilidad en amplios ámbitos clínicos⁴⁷.

Todos estos esfuerzos encaminados a facilitar la labor de los clínicos en la planificación del tratamiento deben ser bienvenidos. Para ayudar en el control adecuado de la hipercolesterolemia en individuos de muy alto riesgo presentamos una nueva herramienta que puede facilitar la labor de los clínicos. Esta herramienta se basa en el hecho de que las reducciones porcentuales de cLDL se pueden agrupar en

rangos a los que se pueden asociar los tratamientos capaces de conseguirlos junto con un código de colores. Esta asociación se ilustra en la figura 2. Este código de colores se podría representar por una «chincheta» que se puede incluir en la tabla que relaciona las 5 franjas de valores de cLDL y los 4 niveles de riesgo propuestos en las guías europeas. De esta manera, de un solo vistazo se podría saber, según el nivel basal de cLDL y el nivel de riesgo cardiovascular, el tratamiento hipolipemizante con el que se podrían alcanzar los objetivos de cLDL (tabla 2). Esta tabla se podría simplificar aún más si se añaden en el eje vertical las situaciones clínicas de riesgo y el objetivo de cLDL indicado para cada caso (tabla 3). Por último, es importante destacar que la mejora de los objetivos de control es especialmente importante en los pacientes de muy alto riesgo vascular. Para este grupo se ofrece un algoritmo muy simplificado que puede favorecer alcanzar los objetivos de control «en 2 pasos», tal como se ilustra en las figuras 3 y 4.

En resumen, es frecuente que los objetivos de cLDL no se alcancen en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, lo que les expone a un riesgo fácilmente prevenible. Es muy necesario establecer medidas para que se cumplan los objetivos de cLDL en este grupo de pacientes. Presentamos una herramienta simplificada que puede facilitar la labor del clínico a la hora de diseñar una estrategia de tratamiento óptima. Su utilización podría redundar en un gran beneficio clínico para los enfermos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Carlos Guijarro: honorarios por conferencias o asesoramiento de Astra Zeneca, Danone, Esteve, Ferrer, MSD; Recordati, Sanofi. Luis Masana: honorarios por conferencias o asesoramiento de MSD, Astra Zeneca, Esteve, Kowa, Danone, Amgen, Sanofi.

El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Merck Sharp & Dohme de España, S.A., ha dado soporte al comité científico durante el desarrollo de la herramienta, sin participar en el diseño, en el análisis de datos ni en la redacción del presente artículo.

Bibliografía

- European Cardiovascular Disease Statistics 2012 — EHN - European Heart Network [Internet]. [consultado 4 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–39.
- Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
- Reiner Z, 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.
- Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias — time for a reassessment. *N Engl J Med*. 2011;365:481–4.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse 3rd JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: Systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009;338:b92.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–67.
- HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25,673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: Trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279–91.
- Kwak SM, Myung S-K, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:686–94.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–99.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer Jr HB, 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.
- Genest J, 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. *Can J Cardiol*. 2009;25:567–79.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63 25 Pt B, 889–L 934.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, 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;376:1670–81.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437–45.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711–8.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: Results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1405–10.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*. 2000;160:459–67.
- Waters DD, Brotons C, Chiang C-W, Ferrieres J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009;120:28–34.
- Kotseva K, Wood D, de Backer G, de Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: A comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929–40.
- Guallar E, Banegas JR, Blasco-Colmenares E, Jiménez FJ, Dallongeville J, Halcox JP, et al. Excess risk attributable to traditional cardiovascular risk factors in clinical practice settings across Europe — The EURICA Study. *BMC Public Health*. 2011;11:704.
- García Ruiz FJ, Marín Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pintó X, Nocea G, Ahumada C, et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 Suppl 3: 1–12.
- Millán J, Alegria E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:430–6.
- Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:766–73.
- Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551–8.
- Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres do Rego A, Alvarez-Sala Walther LA. Prevalencia de colesterol LDL inadecuado en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2012;212:475–81.
- Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR, en nombre del Grupo de Investigadores EDICONDIS-ULISEA. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol therapeutic goal in lipid

- and vascular risk units of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:155–63.
30. Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124:2458–73.
 31. European Atherosclerosis Society Newsletter Archive [Internet] [consultado 6 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.eas-society.org/Newsletter-Archive.aspx?newsId=316>
 32. Royo Bordonada MÁ, Lobos Bejarano JM, Millán Núñez-Cortés J, Villar Álvarez F, Brotons Cuixart C, Camafort Babkowski M, et al. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. *Med Clin (Barc)*. 2011;137, 30.e1-30.e13.
 33. Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D, Wentworth C. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol*. 2007;99:530–4.
 34. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin Use in America and Gaps in patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208–15.
 35. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: Observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:385–92.
 36. Levy DR. Top 5 common misconceptions about the medical inpatient: Approaching cardiovascular prevention for the hospitalist. *Clin Cardiol*. 2011;34:195.
 37. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. The inertia study. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1428–37.
 38. Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, Fernández R, et al. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. *Atherosclerosis*. 2006;188:420–4.
 39. Partridge EE, Mayer-Davis EJ, Sacco RL, Balch AJ. Creating a 21st century global health agenda: The General Assembly of the United Nations High Level Meeting on Non-Communicable Diseases. *Circulation*. 2011;123:3012–4.
 40. Graham IM, Stewart M, Hertog MGL. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: Findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:839–45.
 41. González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerro E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martínez V, Franch-Nadal J, Palma-Gámiz JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:801–6.
 42. Alonso Karlezi RA, Mata Pariente N, Mata López P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6 Supl:24G–35G.
 43. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*. 2010;105:69–76.
 44. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999;341:498–511.
 45. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: Multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880.
 46. Masana L, Plana N. Planificación del tratamiento de la hipercolesterolemia orientada a la obtención de objetivos. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:108–10.
 47. Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:120–3.
 48. Pasternak RC, Smith Jr SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*. 2002;106:1024–8.