

Las nuevas guías ACC/AHA/NHLBI 2013 (ATP-IV): un cambio radical en el manejo del riesgo cardiovascular

Dr. Luis Alcocer

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief: *George Kassianos*, GP, Bracknell, Berkshire, UK

Editorial Executive Committee: *Allan Gaw*, Director, Clinical Trials Unit, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK; *Professor Michael Kirby*, University of Hertfordshire, Hatfield, Hertfordshire, UK; *Jonathan Morrell*, GP and Hospital Practitioner, Hastings, East Sussex, UK; *Michael Schachter*, Senior Lecturer, Department of Clinical Pharmacology, National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, London, UK

Editors: *Dr Gustavo Pastelín*, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Jefe del Departamento de Farmacología, Mexico, DF. *Professor Juan Tamargo*, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain; *Barbara Yawn*, Director of Research, Olmsted Medical Center, Rochester, Minnesota, USA; *Roy Yawn*, Chair of Internal Medicine, Olmsted Medical Center, Rochester, Minnesota, USA

Editorial Advisory Board: *Khalid Barakat*, Consultant Cardiologist, Heatherwood and Wexham Hospitals NHS Trust, Berkshire, UK; *Pam Brown*, GP, Uplands, Swansea, UK; *Jamie Dalrymple*, GP, Norwich, Norfolk, UK; *Kurt Elward*, Family Physician, Charlottesville, Virginia, USA; *Professor Ted Ganiats*, University of California, San Diego, California, USA; *David Halpin*, Consultant Physician, Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, Devon, UK; *Professor Mike LeFevre*, University of Missouri, St Louis, Missouri, USA; *Professor David Price*, University of Aberdeen, Aberdeen, UK; *Jill Rasmussen*, GP, Merstham, Surrey, UK; *Professor Steven Spann*, Baylor School of Medicine, Houston, Texas, USA; *Richard Stevens*, GP, Oxford, Oxfordshire, UK; *Professor Alfred F. Tallia*, University of Medicine and Dentistry, New Jersey, USA; *Professor Don Uden*, University of Minnesota, Minnesota, USA; *Marion Waite*, Senior Lecturer in Primary Care, Oxford Brookes University, Oxford, UK; *Derek Waller*, Consultant Physician, Southampton General Hospital, Southampton, UK

Título: Drugs in Context. Las nuevas guías ACC/AHA/NHLBI 2013 (ATP-IV): un cambio radical en el manejo del riesgo cardiovascular

Autor: Dr. Luis Alcocer

© 2014 J&C Ediciones Médicas, SL

Aribau 146, Pral. 2^a

08036-Barcelona

tel. 93 415 90 44

fax: 93 415 64 96

email: info@jc-edicionesmedicas.com

www.jc-edicionesmedicas.com

Director de la edición mexicana:

Dr. Gustavo Pastelín H.

Departamento de Farmacología

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»

México, D. F.

ISSN 1742-3635

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en ningún sistema de reproducción o transmitida de ninguna manera o por ningún medio, electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro medio, sin el permiso expreso del editor.

El editor y los autores han puesto todo su esfuerzo en la correcta confección de este libro, pero declinan cualquier responsabilidad si hubiera algún error u omisión. En particular se ha tenido especial cuidado en las dosis de los fármacos, pero aún así es posible que se hayan cometido errores. Se recomienda al lector que consulte la Ficha Técnica del producto antes de administrar cualquiera de los fármacos recomendados en este libro.

Distribución en eprint a través de correo electrónico autorizada a AstraZeneca SA de CV exclusivamente. Está prohibida su reproducción y distribución, física o electrónicamente, sin autorización de J&C Ediciones Médicas - CSF Medical Communications.

Fotocomposición: Consuelo Algarra Vergara • C/ Escultor Llimona, 50, 1º Barcelona • Telf: 617 177 147

Printed in México

Las nuevas guías ACC/AHA/NHLBI 2013 (ATP-IV): un cambio radical en el manejo del riesgo cardiovascular

Dr. Luis Alcocer

Cardiólogo. Maestro en Salud Pública

Director General del Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular. México

■ INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2013¹ fueron publicadas las guías para el tratamiento del colesterol sanguíneo y reducción del riesgo cardiovascular en los adultos, en forma conjunta por el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA), por encuesta del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI), misma institución que había publicado tres reportes previos conocidos como NCEP-A TP I al III. En 2013, el NHLBI toma la decisión de no publicar más guías en ninguno de sus campos y encarga a la AHA y al ACC la publicación de guías relacionadas con el colesterol y la obesidad². Estas guías de 2013 AHA/ACC han sido referidas por la comunidad médica como A TP-IV, porque en realidad son firmadas por el comité convocado por el NHLBI para el desarrollo justamente de estas guías ATP-IV, que oficialmente no saldrán más con esa nomenclatura, de hecho el panel de expertos de la ACC/AHA 2013 incluye los 16 miembros convocados inicialmente por el NHLBI.

Estas guías son diferentes al ATP-III³, de inicio en el formato; no se trata ya de un extenso compendio sobre el manejo de los lípidos, sino de la respuesta amplificada a varias preguntas de la práctica clínica, basadas lo más cercanamente posible en evidencias sólidas. Siguen las indicaciones del Instituto de Medicina Americano (IOM)⁴ para la elaboración de guías, que exigen que cada recomendación sea estrictamente basada en evidencia de alta calidad proveniente casi exclusivamente de estudios aleatorizados y controlados de desenlaces duros (EAC), de revisiones sistemáticas y meta-análisis

de estos EAC. El documento fue sometido para su revisión a 23 evaluadores expertos y representantes de las agencias federales norTEAMERICANAS implicadas en el campo.

■ UN CAMBIO PARADIGMÁTICO

Hasta el reporte ATP-III de 2001 y su actualización en 2004⁵, las recomendaciones sobre el manejo de lípidos se basaban en medir los niveles del perfil lipídico, calcular el riesgo para enfermedad cardiovascular a 10 años y establecer metas para disminuir el colesterol LDL a valores mínimos establecidos de acuerdo al riesgo del paciente. Las premisas de estas estrategias eran principalmente: cuanto más alto el nivel basal de LDL-col, más alto el riesgo, y cuanto más bajo el nivel de LDL-col alcanzado, mejor el resultado del tratamiento (Fig. 1).

Las nuevas guías hacen un cambio radical. Abandonan el paradigma basado en metas a alcanzar de LDL-col, pues los miembros del comité concluyen que en realidad la evidencia disponible no justifica conductas basadas en metas, por las siguientes razones:

La mayoría de los grandes estudios aleatorizados y comparativos con poblaciones muy grandes (EAC) no fueron diseñados para determinar las diferencias en las complicaciones cuando se alcanzan diferentes niveles de LDL-col. Las únicas comparaciones hechas se realizaron entre dosis altas contra dosis bajas de estatinas (TNT⁶, PROVE-IT⁷) y no sobre distintas metas; por lo tanto, los datos de los EAC recientes no especifican cuál sería la mejor meta (en la figura 2 pueden observarse

NCEP ATP-I 1988	NCEP ATP-II 1993	NCEP ATP-III 2001	ATP-III actualización 2004	AHA/ACCC guías prev. sec. 2006	AHA/ACC/NHLBI (ATP-IV) 2013
<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <130 mg • Focalizadas en prevención primaria 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <100 mg • Focalizadas en prevención secundaria • HDL-C <35 mg y TGC >300 mg como riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> • Basada en riesgo global (Framingham) • Metas de LDL-C de acuerdo al riesgo • Énfasis en modificaciones del estilo de vida • Definición de síndrome metabólico • Col-no HDL 	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de los niveles de riesgo • En pacientes de alto y muy alto riesgo, inicio simultáneo de modificaciones del estilo de vida y drogas • Umbral mínimo de beneficio: descenso del 30% o de 1 mmol de LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <100 mg en todo paciente con enfermedad coronaria abierta o equivalentes de riesgo preferentemente <70 mg • Tratamiento en todo paciente con >100 mg de LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio de paradigma • No metas basadas en niveles de lípidos • Determinación de grupos que se benefician con el tratamiento • Solo estatinas en forma primaria. Dosis y tipo de acuerdo al grupo • Nueva tabla para el cálculo del riesgo

Figura 1: Evolución de las guías del National Cholesterol Education Program (NCEP) en sus versiones Adult Treatment Panel (ATP) I a III y su actualización de 2006, que se basan en alcanzar determinadas metas de LDL-col y se determinan por el nivel de riesgo del paciente, mientras que la versión IV abandona esta estrategia y se centra en el uso de estatinas con diferentes potencias, para 4 grupos de pacientes en riesgo.

los estudios que sirvieron de base a cada uno de los reportes).

Se desconoce la magnitud de la reducción adicional del riesgo cardiovascular que se obtiene con una meta de colesterol más baja que otra y no se tienen en cuenta los posibles efectos adversos del uso de medicamentos combinados que pudieran ser utilizados para lograr alcanzar los niveles más bajos posibles de LDL-col.

Tratar de alcanzar metas de LDL-col conlleva a subutilizar estatinas o manejarlas con dosis subóptimas, bajo la justificación de haberse alcanzado ya las metas. Un pro-

blema que consideran los autores de esta guías es que con la premisa de alcanzar las metas existe un sobreuso de otros medicamentos que no han mostrado beneficio, por ejemplo el estudio AIM-HIGH⁸, que demostró la ineeficacia de añadir niacina a personas con bajos niveles de HDL-col y altos niveles de triglicéridos; el estudio ACCORD⁹ que demostró la inutilidad de añadir fenofibrato a pacientes diabéticos, aunque en un análisis de subgrupos se mostró que los pacientes con niveles elevados de triglicéridos y bajos niveles de HDL-col parecieran tener un beneficio en la reducción del riesgo cardiovascular (RCV).

Algunos problemas importantes en la práctica diaria con las recomendaciones antiguas serían, por ejemplo, el no recomendar adecuadamente estatinas en algunos pacientes en prevención primaria con alto riesgo (p. ej., estudio JUPITER) y, por otro lado, el exceso de tratamiento en algunos pacientes con equivalentes de enfermedad cardiovascular (ECV) que no son de alto riesgo.

Por todas estas razones las nuevas guías abandonan el concepto de tratar para alcanzar valores determinados de LDL-col.

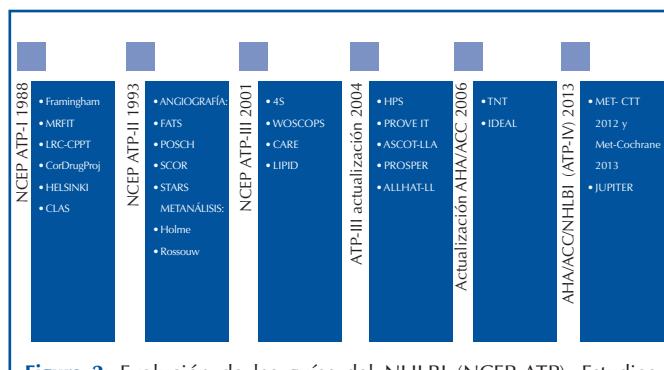


Figura 2: Evolución de las guías del NHLBI (NCEP-ATP). Estudios aleatorizados controlados, con desenlaces duros, que sirvieron de base a cada uno de los reportes del ATP I-IV y a las actualizaciones del 2004, y las guías AHA/ACC para el manejo de la cardiopatía coronaria estable.

■ RESUMEN PRÁCTICO DE LAS NUEVAS GUÍAS

- No se consideran metas específicas de niveles para el LDL-col, sino que debe detenerse si el paciente se

ajusta en uno de cuatro grupos de alto riesgo, que se excluyen mutuamente y que en ellos debe iniciarse terapia con estatinas.

- Con pocas excepciones, no se recomienda el uso de fármacos modificadores de lípidos que no sean estatinas.
- La modificación del estilo de vida se recomienda para todos los pacientes, además de la terapia con medicamentos para reducir el colesterol (curiosamente como afirma Scott Grundy en un comentario publicado en Medscape¹⁰ y contraviniendo las reglas aceptadas para la elaboración de estas guías: «las recomendaciones para la modificación del estilo de vida no cuentan con evidencia sólida de su efecto en desenlaces duros»).

■ SE IDENTIFICAN CUATRO GRUPOS DE PERSONAS QUE SE BENEFICIAN CLARAMENTE CON EL USO DE ESTATINAS

A través de un riguroso proceso, el comité identifica cuatro grupos de personas para quienes un gran cúmulo de evidencia de EAC demostró una reducción en los desenlaces para enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) con el uso de estatinas. Las manifestaciones de ASCVD incluyen la enfermedad coronaria, las muertes cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares fatales y no fatales, en quienes las estatinas ofrecen un beneficio importante con un buen margen de seguridad. Estos grupos son:

- **Grupo 1:** paciente con enfermedad cardiovascular clínica. Síndrome coronario agudo o historia de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización arterial coronaria u otra, accidente cerebrovascular, AIT o enfermedad arterial periférica que se sospeche que sea de origen aterosclerótico; se excluye a pacientes en insuficiencia cardíaca NYHA clase II-IV y aquéllos con insuficiencia renal que requieran diálisis.
- **Grupo 2:** paciente con LDL-col >190 mg/dl.
- **Grupo 3:** pacientes diabéticos entre 40 y 75 años con niveles de LDL-col de 70 a 189 mg/dl sin enfermedad cardiovascular clínica.
- **Grupo 4:** pacientes sin diabetes y sin enfermedad cardiovascular clínica, con niveles de LDL-col entre 70-189 mg/dl pero con riesgo estimado a 10 años >7,5%.

Para el cálculo del riesgo que solo se hace en el grupo 4, se adopta una nueva ecuación de riesgo global que puede ser encontrada en: (<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>) basada en una fusión de cohortes («pooled cohort») tomadas de los resultados del Framingham Heart Study, Atherosclerosis

Risk in Communities (ARIC) Study, Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) y Cardiovascular Health Study (CHS). Esta nueva ecuación predice el riesgo futuro a diez años para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) que comprende la enfermedad cardiovascular coronaria, periférica y el EVC en hombres y mujeres norteamericanos, blancos no hispanos y afroamericanos. La calculadora también puede hacer una predicción del riesgo a lo largo de la vida. Para este cálculo se toman en cuenta los factores de riesgo tradicionales: edad, sexo, colesterol total, HDL-col, presión arterial sistólica (PAS), uso de antihipertensivos, diabetes mellitus (DM) y tabaquismo actual.

En la clínica diaria, los médicos pueden identificar a los pacientes que son elegibles para recibir estatinas haciendo cuatro preguntas:

- 1) ¿El paciente tiene ASCVD clínica, incluyendo cualquiera de las siguientes condiciones?
 - Antecedentes de un síndrome coronario agudo (SICA)
 - Historia de infarto de miocardio
 - Angina estable o inestable
 - Revascularización coronaria por angioplastia o por cirugía
 - Crisis cerebrales isquémicas transitorias (TIA)
 - Datos de enfermedad arterial periférica presumiblemente de origen aterosclerótico
- 2) ¿Tiene el paciente un nivel de LDL-col ≥ 190 mg/dl sin tratamiento?
- 3) ¿El paciente es diabético tipo 1 o 2 y tiene de 40 a 75 años de edad?
- 4) ¿Es un paciente entre 40 y 75 años de edad y tiene un riesgo a 10 años para desenlaces cardiovasculares $\geq 7,5\%$? (calculado con las tablas recomendadas por estas guías).

Una sola respuesta «sí» a cualquiera de estas cuatro preguntas significa que el paciente es candidato para la terapia con estatinas.

■ DE ACUERDO A ESTOS GRUPOS SE EMPLEAN SIEMPRE Y SÓLO ESTATINAS DE LA SIGUIENTE MANERA

Las estatinas para su uso se clasifican en alta, moderada o baja intensidad:

El grupo de alta intensidad se define como aquella estatina administrada en dosis diaria capaz de reducir los niveles de LDL-col en $\geq 50\%$. Las de moderada intensidad son aquéllas que reducen el LDL-col $\geq 30\%$ y $<50\%$, y las

estatinas de baja intensidad que reducen el LDL-col en <30% (Cuadro 1).

Todos los pacientes con ASCVD con edad ≤ 75 años deben recibir tratamiento con estatinas de alta intensidad, o si no es candidato para la alta intensidad como los pacientes >75 años deben recibir tratamiento con estatinas de intensidad moderada.

Aquéllos con un LDL-col ≥ 190 mg/dl deben recibir preferentemente estatinas de alta intensidad, y si hay inconvenientes para el uso de dosis altas puede recibir terapia con estatinas de intensidad moderada.

Los diabéticos con un riesgo a 10 años para ASCVD $\geq 7,5\%$ deben recibir estatinas de alta intensidad. Aquéllos con riesgo $<7,5\%$ a 10 años, estatinas de intensidad moderada.

Las personas con edades entre 40 y 75 años y un riesgo a 10 años para ASCVD $\geq 7,5\%$ deben recibir estatinas de alta intensidad a menos que exista contraindicación o se presenten efectos adversos, entonces se deberán utilizar de moderada intensidad (Fig. 3).

Estatinas de alta intensidad (reducción del LDL-col en >50%):

- Atorvastatina 40 a 80 mg/día
- Rosuvastatina 20 a 40 mg/día

Estatinas de moderada intensidad: (reducción del LDL-col entre 30 y 49%):

- Atorvastatina 10 a 20 mg/día
- Rosuvastatina 5 a 10 mg/día
- Simvastatina 20 a 40 mg/día (no se recomiendan dosis más altas por la incidencia de efectos adversos)
- Pravastatina 40 a 80 mg/día
- Lovastatina 40 mg/día
- Fluvastatina XL 80 mg/día*
- Fluvastatina 40 mg dos por día
- Pitavastatina 2 a 4 mg/día*

Estatinas de baja intensidad: (reducción del LDL-col en <30%):

- Simvastatina 10 mg/día
- Pravastatina 10 a 20 mg/día
- Lovastatina 20 mg/día
- Fluvastatina 20 a 40 mg/día*
- Pitavastatina 1 mg/día*

*Sin estudios de desenlaces duros.

Cuadro 1: Clasificación del tratamiento con estatinas.

■ ADEMÁS SE HACEN LAS SIGUIENTES CONSIDERACIONES

Las modificaciones del estilo de vida (es decir, la adhesión a una dieta saludable para el corazón, hábitos de ejercicio regular, el no fumar y el mantenimiento de un peso saludable) siguen siendo un componente fundamental de promoción de la salud y reducción de riesgo para ASCVD, tanto de forma aislada como en conjunto con el uso de estatinas.

En personas >75 años con enfermedad cardiovascular clínica que ya tomaban estatinas, es razonable continuarlas, y se deberá preferir las de moderada intensidad.

Si el nivel de LDL-col >190 mg/dl o triglicéridos (TGC) >500 mg/dl, se deben evaluar causas secundarias de hiperlipidemia e indicarse terapia con estatinas de alta intensidad. Si luego de esta terapia el LDL-col persiste >190 mg/dl, debe evaluarse el adicionar otro medicamento según el riesgo-beneficio y las preferencias del paciente.

Pacientes diabéticos con LDL-col entre 70 y 190 mg/dl deben comenzar terapia de moderada intensidad e iniciar la terapia de alta intensidad si el RCV $>7,5\%$.

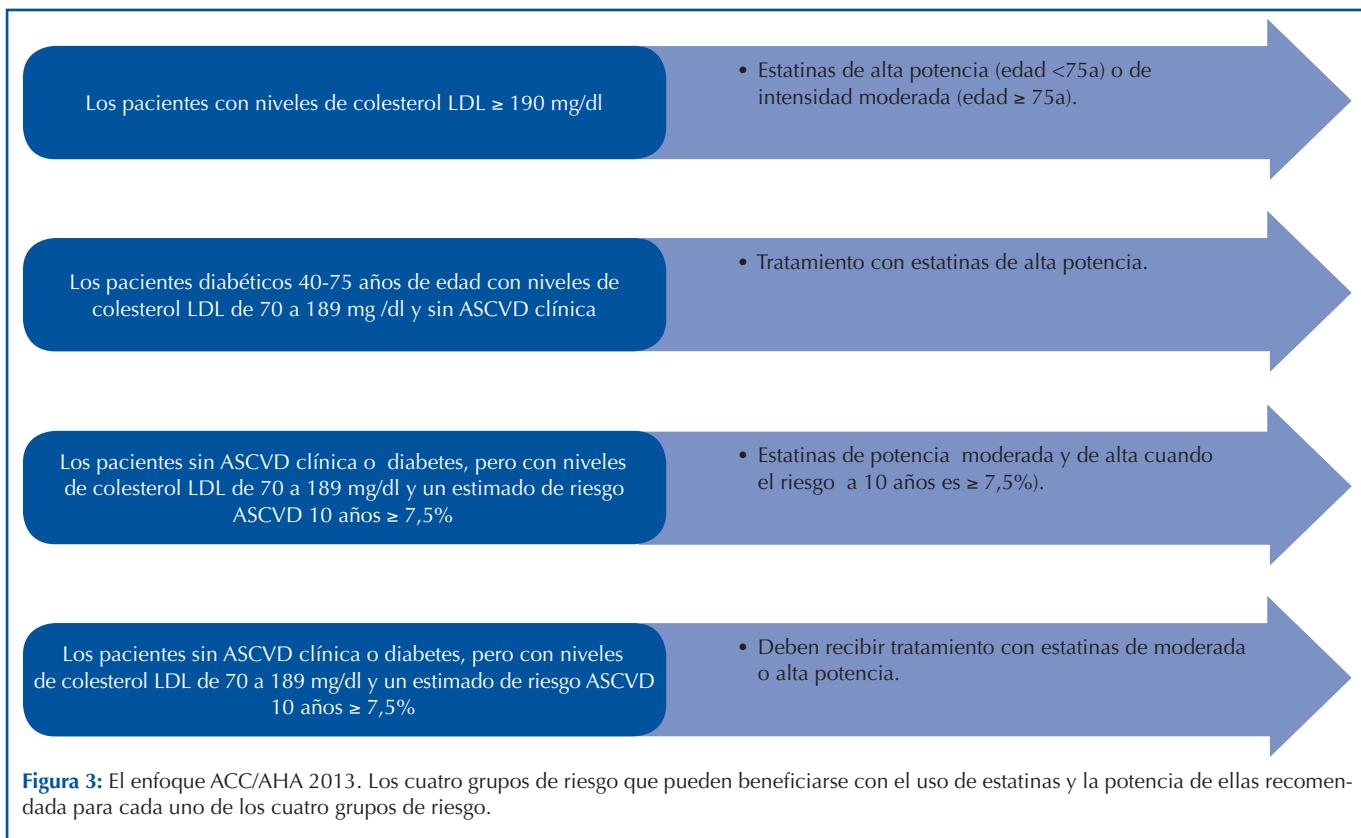
En pacientes <40 años o >75 años se debe evaluar la relación riesgo-beneficio y las preferencias del paciente, puesto que la evidencia disponible no aclara los beneficios en ellos del uso de estatinas.

Los pacientes no incluidos en alguno de los cuatro grupos como aquéllos con LDL-col <190 mg/dl con bajo RCV, para definir el beneficio o no de ser tratados, se pueden evaluar otros factores de riesgo no incluidos en las tablas como son: antecedentes familiares de ASCVD prematura, LDL-col >160 mg/dl, proteína-C reactiva de alta sensibilidad ≥ 2 mg/dl, un puntaje de calcio coronario ≥ 300 unidades Agatston o un percentil ≥ 75 para la edad, sexo y origen étnico del paciente medidos por tomografía cardíaca o un índice tobillo-brazo $<0,9$.

Siempre debe empoderarse al paciente; esto es, hay que valorar el balance riesgo-beneficio, las interacciones medicamentosas, los efectos adversos y respetar entonces sus preferencias.

■ PRINCIPALES COMENTARIOS EN CONTRA DE ESTAS GUÍAS

Múltiples grupos han estado tradicionalmente en contra del uso de medicamentos como las estatinas en pacientes sin evidencia de enfermedad cardiovascular (prevención primaria), y aseguran que los esfuerzos de prevención primaria deben estar primordialmente enfocados a la promoción de estilo de vida saludable, y no a la prescripción de medicamentos. Suponen que las medidas encaminadas a cambios de estilos de vida más saludables serían capaces de reducir las enfermedades cardíacas y el cáncer, y se infiere que con ellas se logrará una mejor y más larga vida. Por otro lado, manifiestan temor a los efectos adversos del empleo de estatinas tales como fatiga, debilidad, alteracio-



nes musculares, pérdida de memoria y riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes. En realidad, ninguna de estas dudas están basadas en evidencias sólidas.

La evidencia sobre la utilidad de las estatinas en prevención primaria ha sido muy debatida, en especial porque algunos metanálisis previos no mostraron beneficios con el uso de estos medicamentos en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, estas nuevas guías recomiendan el uso de estatinas en prevención primaria basado principalmente en los resultados de un metanálisis de Cochrane realizado en 2013 y que actualiza uno previo realizado en 2011¹¹. Este metanálisis de 2013 incluyó 18 ensayos realizados entre 1994 y 2008 y publicados entre 2011 y 2013, que reunió a casi 57 000 pacientes y mostró que la reducción de 1 mmol (39 mg/dl) del LDL-col con estatinas, comparado con placebo en prevención primaria, redujo la mortalidad por cualquier causa en un 14%, la enfermedad cardiovascular fatal y no fatal en un 22%, la enfermedad coronaria en un 27%, los accidentes cerebrovasculares en un 22%, y la revascularización coronaria en un 38%. Estos beneficios se alcanzaron sin aumento en el riesgo de cáncer, mialgia, rabdomiolisis, elevación de enzimas hepáticas, disfunción renal o artritis por el uso de estatinas en comparación con el placebo; sin embargo, sí se registró un riesgo mayor de diabetes con el uso de estatinas en uno de los dos estudios que analizaron este desenlace.

Los puntos de corte usados para recomendar estatinas en prevención primaria, con riesgo a 10 años de 5% y 7,5% o más, fueron derivados de los metanálisis 2010 y 2012 efectuados por los «Cholesterol Treatment Trialists», así como de los estudios AFCAPS/T-EXCAPS, MEGA y JUPITER¹². El estudio JUPITER con rosuvastatina brinda clara evidencia del beneficio de la estatina en prevención primaria en pacientes de alto riesgo.

En un editorial firmado por Psaty (autor especialmente crítico para el empleo de medicamentos)¹³ se afirma: «En general las recomendaciones de las guías ACC/AHA 2013 se ajustan a la evidencia derivada de los estudios clínicos previos revisados y los umbrales de tratamiento recomendados se asemejan a los criterios de inclusión empleados en los ensayos analizados».

■ LOS GRUPOS DE PACIENTES QUE SE QUEDARON FUERA DE ESTAS GUÍAS

Estas guías no se refieren en forma específica a diferencias del tratamiento para grupos clínicos importantes, tales como las mujeres, los pacientes con síndrome metabólico o con enfermedad renal crónica,

pacientes con VIH bajo tratamiento o no con inhibidores de la proteasa, aquéllos con hipercolesterolemia familiar, o los pacientes trasplantados de corazón, riñón o hígado.

■ EL PAPEL DE LA ROSUVASTATINA EN EL MANEJO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR SEGÚN EL ATP-IV

En el ATP-IV, la rosuvastatina a distintas dosis es considerada como indicación de tratamiento en los cuatro grupos de riesgo. Esta decisión se basa, como lo exigen estas guías, en una sólida evidencia sobre eficacia y seguridad y sobre todo por el probado impacto que ha mostrado esta estatina para reducir los desenlaces duros de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa (estudio JUPITER).

Existe evidencia de algunas diferencias de rosuvastatina sobre otras estatinas que le podrían otorgar algunas ventajas. Las estatinas en uso muestran estructuras químicas similares, ya que todas contienen el radical glutaril metil beta-hidroxilo-beta (HMG). La rosuvastatina, sin embargo, tiene un grupo metilo-sulfonamida que le permite una mayor interacción con algunos residuos de aminoácidos de la HMG-CoA reductasa, y de esta manera tener una alta afinidad por el sitio activo de la enzima¹⁴. Además, rosuvastatina es relativamente hidrofílica, similar a la pravastatina, lo que limitaría su ingreso a los ritmos diferentes al hepático¹⁵.

Es especialmente importante en estas guías la recomendación para el uso de rosuvastatina en aquellos pacientes que requieren una estatina potente. Las guías aceptan sólo rosuvastatina 20-40 mg/día o atorvastatina 40-80 mg/día para el manejo de este grupo de pacientes. Estas dosis altas de estatinas han demostrado ser seguras y existe información sobre la comparación de rosuvastatina con atorvastatina a las dosis recomendadas para reducir ≥50% el LDL-col. El estudio LUNAR (Limiting Under treatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with Rosuvastatin)¹⁶ comparó atorvastatina 80 mg/día frente a frente con rosuvastatina 20 o 40 mg/día en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo dentro de las 48 horas del inicio de sus síntomas isquémicos, y en el que se mostró una mayor reducción de LDL-col con 40 mg de rosuvastatina en comparación a 80 mg de atorvastatina, con un perfil similar de seguridad. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron bajos y equivalentes en los tres grupos: 9,4% para rosuvastatina 20 mg/día, 14,8% para rosuvastatina 40 mg/día y 15,6% para atorvastatina 80mg/día. La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fue de 3,7% para rosuvastatina 20 mg/día, 6,1% para rosuvastatina 40 mg/día y de 9,3% para atorvastatina 80 mg/día. Los desenlaces cardiovasculares fueron: 3,4% para rosuvastatina

20 mg/día, 1,9% para rosuvastatina 40 mg/día y 2,2% para atorvastatina 80 mg/día.

El uso de rosuvastatina en pacientes multitratados es ventajoso debido a su mínimo metabolismo a través del citocromo P450, y no a través de CYP2C9 y CYP2C19 isoenzima CYP3A4, como la mayoría de las estatinas (simvastatina, lovastatina y atorvastatina), ya que esta vía metabólica está implicada en una amplia variedad de interacciones medicamentosas¹⁷. Esto es de especial importancia puesto que muchos de los pacientes de alto riesgo pueden estar tomando otros fármacos además de la estatina, por ejemplo, verapamilo, diltiazem o macrólidos como la eritromicina o claritromicina.

Para el uso de rosuvastatina en dosis de mediana potencia (10 mg/día) existen numerosos estudios comparativos controlados contra otras estatinas, en las que se muestra una mayor capacidad para alcanzar las metas que proponía el ATP-III, tales estudios son: SPACE ROCKET¹⁸, STELLAR¹⁹, la serie DISCOVER (que incluye una versión latinoamericana, incluidos casos mexicanos)²⁰, PULSAR, MERCURY II²¹ y POLARIS²².

La mayor capacidad de rosuvastatina para alcanzar las metas del ATP-III fue confirmada por el metanálisis VOYAGER²³, que analizó datos de más de 32 000 pacientes derivados de 37 estudios, que determinaron la relación entre el incremento de la dosis de tres estatinas utilizadas con frecuencia en la práctica clínica (rosuvastatina vs atorvastatina vs simvastatina) y su capacidad para mejorar los parámetros aterogénicos, así como el logro de los objetivos del tratamiento establecidos. Se demostró que mediante la duplicación de la dosis de estatinas se obtuvo una reducción adicional de 4% y 7 % de LDL-col con el uso de rosuvastatina.

Un metanálisis de cuatro estudios de farmacología epidemiológica realizado con varias bases de datos internacionales que evaluaron el perfil de seguridad de rosuvastatina en comparación con otras estatinas, evidenció que no hubo mayor incidencia de eventos adversos con el uso de rosuvastatina²⁴.

La terapia con la mayoría de las estatinas puede afectar al control glucémico o aumentar ligeramente en un 9% el riesgo de diabetes mellitus. La FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.) ha añadido una advertencia en el etiquetado de todas las estatinas sobre el hecho potencial de aumentar la glucemia y los niveles de hemoglobina A1c. Sin embargo, acepta que los beneficios cardiovasculares son mucho mayores que el riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes²⁵.

Otro aspecto importante es la demostración del impacto que tiene el uso de estatinas sobre la placa ateromatosa siempre y cuando se logren reducciones ≥50% del LDL-col. En el estudio ASTEROID²⁶ con rosuvastatina se demostró una importante regresión de la aterosclerosis coronaria, medida por medio de ecografía intravascular (IVUS). Después de dos años de tratamiento con rosuvastatina, se encontró una disminución significativa en el volumen total de la placa ateromatosa, con reduc-

ciones significativas del radio de la estenosis y un aumento significativo de la luz del vaso. En el estudio SATURN²⁷, en el que se compararon atorvastatina 80 mg/día frente a rosuvastatina 40 mg/día, rosuvastatina mostró un efecto significativamente mayor sobre el patrón de lípidos, con un efecto similar de ambas estatinas en la regresión de la placa.

■ COMPATIBILIDAD DEL ATP-IV CON LA NORMA OFICIAL MEXICANA PARA EL CONTROL DE LÍPIDOS

El 13 de julio de 2012 se publica en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012²⁸ para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias y poco después el manual normativo de ella²⁹. Ésta, como toda NOM, es obligatoria en el territorio nacional. Fue desarrollada bajo la influencia del ATP-III y, por lo tanto, emplea la estrategia de alcance de metas de LDL-col que se establecen de acuerdo al riesgo del paciente. Sin embargo, en el texto del manual que actualiza la norma en 2013, en la página 14 se afirma: «IX. REGLAS PARA EL EMPLEO DE LOS MEDICAMENTOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS: El objetivo final del tratamiento de la dislipidemia no es la reducción de las concentraciones de LDL-col por ellas mismas, sino el aumentar el tiempo y la calidad de vida del paciente a través de reducir las complicaciones de la aterosclerosis».

Los lineamientos principales del tratamiento son:

1. Lo principal es la reducción del riesgo cardiovascular cuando se alcanzan las metas del LDL-col independientemente de cuál sea el factor de riesgo más característico del paciente (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia).
2. El beneficio del manejo de la dislipidemia es independiente de las concentraciones iniciales de LDL-col.
3. La reducción del riesgo absoluto es proporcional a la reducción absoluta de las concentraciones de LDL-col.

Y el cuadro de la página 118 es perfectamente compatible con las nuevas guías:

Cuadro X. Brecha terapéutica (diferencia entre el nivel de colesterol LDL medido y el que corresponde a la meta por lograr):

- Menos del 30%. En estos pacientes suelen ser suficientes las dosis bajas de estatina.
- Entre 30 y 50%. En estos pacientes hay que iniciar con dosis medias de estatinas.
- Más de 50%. Iniciar con dosis máximas de estatinas o con la combinación ezetimiba/simvastatina.

De esta forma el manejo de los tres primeros grupos de riesgo en el ATP-IV es compatible con la NOM-037, y

sólo falta comentar que para los pacientes de prevención primaria el cálculo de riesgo para mexicanos debe continuarse con el uso de las tablas de Framingham, ya que la base de datos de las nuevas tablas no abarca poblaciones mexico-americanas, mientras por tomografía cardíaca se ajustan estas a la población mexicana.

■ CONCLUSIONES

Las nuevas guías abandonan la estrategia de tratar por metas de LDL-col para prevenir el riesgo cardiovascular.

Establecen a las estatinas en tres niveles de potencia, como el tratamiento de elección para la prevención primaria de alto riesgo y para la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular.

Las modificaciones en el estilo de vida: dieta saludable, ejercicio regular, evitar el cigarillo y mantener un peso saludable, siguen siendo un componente crítico en la promoción de la salud y reducción del riesgo cardiovascular.

La rosuvastatina en distintas dosis es un tratamiento de elección para los cuatro grupos de riesgo.

La NOM-037-SSA2-2012 para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias, tiene coincidencias con el ATP-IV en los primeros tres grupos de riesgo. En el cuarto grupo, en el que hay que medir el riesgo, no hay a la fecha información para el empleo de las nuevas tablas de riesgo en mexicanos o por lo menos en mexicano-americanos, por lo que se recomienda continuar utilizando las tablas de Framingham y sostener el umbral de riesgo de $\geq 10\%$ para tratar con estatinas a los pacientes sin evidencia de enfermedad cardiovascular o diabetes.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
2. Gibbons GH, Shurin SB, Mensah GA, Lauer MS. Refocusing the agenda on cardiovascular guidelines: An announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol.* 2013; disponible here.
3. NCEP. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. <http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>
5. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

- III Guidelines. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 4;44(3):720-32.
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1425-35.
7. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1411-6.
8. The AIM-HIGH investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; DOI:10.1056/oa1107579.
9. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362:1563.
10. Disponible en: <http://Idl.cardiosource.org/Hot-Topics/2013/05/Then-and-Now-ATP-III-vs-IV.aspx>
11. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1:CD004816
12. Robinson JG. Accumulating evidence for statins in primary prevention. *JAMA.* 2013; DOI:10.1001/jama.2013.281355
13. Psaty BM, Weiss NS. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol: A fresh interpretation of old evidence. *JAMA.* 2013; DOI:10.1001/jama.2013.284203
14. Rubba P, Marotta G, Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. *Vasc Health Risk Management.* 2009; 5:343-52.
15. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscl. Suppl* 2003; 4:9-14.
16. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol.* 2012; 109:1239-46.
17. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscl. Suppl* 2003; 4:9-14.
18. Hall AS, Jackson BM, Fairin AJ, Efthymiou M, Barth JH, Copeland J, et al. on behalf of the SPACE ROCKET Trial Group. A randomized, controlled trial of simvastatin vs rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the secondary prevention of acute coronary events-reduction of cholesterol to key European targets trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16:712-21.
19. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. For the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003; 92:152-60
20. Fonseca FAH, Ruiz A, Silva JM, Fuenmayor M, Marotti M. For the DISCOVERY PENTA Investigators. The DISCOVERY PENTA study: a Direct Statin Comparison of LDL-C Value – an Evaluation of Rosuvastatin therapy compared with atorvastatin. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:1307-15.
21. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low density lipoprotein cholesterol and non high density lipoprotein cholesterol targets in high risk patients. The MERCURY II (Measuring Effective Reduction in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy II) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:626-32.
22. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless J, Schulte KL, Schleman M, et al. On behalf of the POLARIS study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg vs atorvastatin 80 mg in high risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atheroscl.* 2007; 194:e154-e164.
23. Nicholls SJ, Brandrup-Wongsen 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.
24. García-Rodríguez LA, Herings R, Johansson S. Use of multiple international healthcare databases for the detection of rare drug-associated outcomes: a pharmacoepidemiological programme comparing rosuvastatin with other marketed statins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19:1218-24.
25. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>. Acceso 20 de febrero de 2014.
26. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, et al. Effect of rosuvastatin on coronary artery stenosis assessed by quantitative coronary angiography in ASTEROID. *Circulation.* 2008. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773747.
27. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011; DOI: 10.1056/NEJMoa1110874.
28. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5259329&fecha=13/07/2012
29. Alcocer L, De Leon A (autores). Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias. *Rev Mex Cardiol.* 2013; 24 (3): 103-129.

La estatina líder
en recetas en México,¹

ahora con una solución
para cada uno de sus pacientes



No. Reg.177M2003 SSA IV

Consulte IPP en www.astrazeneca.com.mx



Compromiso por la vida, de por vida

1. Close Up, consultado al mes de Julio de 2013