

## Nuevas guías europeas sobre el control de la dislipidemia afrota el reto C-LDL

*José Ildefonso Arocha Rodulfo\**

### **Introducción**

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) es responsable de más de cuatro millones de muertes en Europa cada año, siendo la obstrucción coronaria la responsable en la mayoría de las causas. En la actualidad hay una evidencia abrumadora proveniente de los numerosos estudios experimentales, epidemiológicos, genéticos y ensayos clínicos aleatorizados, de que el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) elevado es una causa potente de ataque cardíaco e ictus, por lo que disminuir sus valores reduce el riesgo independientemente de la concentración basal. Esta aseveración significa que en personas con un riesgo muy alto de un evento coronario o ictus, la reducción del C-LDL es una estrategia fundamental y efectiva incluso si tienen cifras iniciales por debajo del promedio.

Una de las principales diferencias en los criterios europeos frente a las guías estadounidenses era el correspondiente al concepto sobre el control del C-LDL. Mientras que las guías europeas continuaban con las metas de C-LDL a alcanzar para categoría de riesgo, el enfoque estadounidense proponía «dispara y olvida» (“fire and foe”) con una implementación de las estatinas de mayor o menor poder hipolipemiente según la categoría de riesgo sin que fuera necesario seguir midiendo los valores de C-LDL para bajarlo lo más bajo posible.

La concentración de C-LDL debe reducirse tanto como sea posible para prevenir eventos de la ECVA, especialmente en los grupos de riesgo alto y muy alto. Este es uno de los principales mensajes de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS por sus siglas en inglés) en las nuevas guías para el control y tratamiento de las dislipidemias presentadas, discutidas en el pasado 31 de agosto en el marco del congreso anual de la ESC realizado en París y publicadas simultáneamente en la revista *European Journal of Cardiology*.<sup>1</sup>

Esta nueva guía es una actualización de la publicada tres años antes, ya que desde entonces varios mega estudios demostraron la eficacia de la terapia inhibidora de la PCSK9 en reducir la cifra de C-LDL más allá de la obtenida con el tratamiento intensivo con estatinas. Este hallazgo se tradujo en una reducción significativa en los eventos cardiovasculares (CV) en los pacientes con ECVA y síndrome coronario agudo (SCA). Por consiguiente, corrobora la presunción de que no existe un límite inferior de concentración de C-LDL que sea inseguro o peligroso para la salud, al contrario de lo observado con las concentraciones de glucemia o de los valores de la presión arterial.

Las nuevas guías llaman la atención sobre la seguridad de las drogas hipolipemiantes disponibles (estatinas, ezetimiba e inhibidores de la PCSK9) y que las mismas sean empleadas lo más efectivamente posible para disminuir el riesgo CV en todo sujeto que lo amerite.

---

\* Médico cardiólogo  
Sociedad Venezolana de Cardiología y Fundación Venezolana de  
Cardiología Preventiva.  
email: jiarocha@gmail.com

Adicionalmente, hubo una enseñanza derivada del estudio IMPROVE-IT con ezetimiba, donde se demostró un beneficio CV absoluto en los pacientes con riesgo muy alto y diabetes en comparación del grupo de control no diabético, reflejando el mayor riesgo absoluto en este grupo.<sup>2</sup>

Otro aspecto complementario relevante es el conocimiento adquirido del impacto de las variantes genéticas influyentes o modificadoras de la

concentración del C-LDL y el riesgo de por vida de la ECVA que se ha incrementado, debido, fundamentalmente a los resultados de los estudios con randomización mendeliana.

El nivel de evidencia y la fortaleza de la recomendación de las opciones en particular se sopesan y gradúan de acuerdo a escalas predefinidas de la ESC como se describen en las tablas presentadas a continuación.

Clases de la recomendación		
Clase	Definición	Interpretación
I	Evidencia y/o acuerdo general que un tratamiento o procedimiento determinado es beneficioso, útil y efectivo	Está recomendado o indicado
II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento	
IIa	El peso de la evidencia/opinión está en favor de la utilidad/eficacia	Debe ser considerado
IIb	La utilidad/eficacia no está bien establecido por la evidencia/opinión	Puede ser considerado
III	Evidencia y/o acuerdo general que un tratamiento o procedimiento determinado no es útil/efectivo, y más bien puede ser riesgoso en algunos casos.	No recomendado

Niveles de evidencia	
Nivel de evidencia A	Data derivada de múltiples estudios clínicos aleatorios o meta análisis.
Nivel de evidencia B	Data derivada de un único estudio clínico aleatorio o de grandes estudios no aleatorios.
Nivel de evidencia C	Consensos de opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos o registros.

### Categorías de riesgo y metas del C-LDL

En versiones anteriores de la guía europea se consideró la dualidad de reducir el C-LDL en  $\geq 50\%$  y/o la cifra meta de  $< 70$  mg/dL, por ejemplo. Estas nuevas guías eliminaron tal dualidad, ya que para algunos pacientes podría marcar una diferencia. Por ejemplo, si un paciente de riesgo muy alto tiene una cifra de C-LDL no tratado de 1,5 mmol/L, que está justo por encima del objetivo de 1,4; entonces la nueva recomendación de necesitar una reducción de 50% además de estar por debajo de 1,4 mmol/L

requeriría que el nivel de C-LDL se reduzca mucho más, a 0,75 mmol/L. La razón fundamental para esta aparente simple modificación es que la reducción del riesgo es directamente proporcional a la magnitud del descenso de la cifra del C-LDL y por tanto hay que maximizar tal reducción (**Tabla 1**).

En la **tabla 2** se resumen las principales modificaciones en la guía 2019 en comparación a las ya conocidas del año 2016 con el grado de recomendación correspondiente.

## NUEVAS GUÍAS EUROPEAS SOBRE EL CONTROL DE LA DISLIPIDEMIA AFRONTAN EL RETO C-LDL

Tabla 1. Categorías de riesgo y cifras metas de C-LDL

Categoría de riesgo y meta de C-LDL	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Pacientes de riesgo muy alto (riesgo a 10 años de muerte cardiovascular >10%) se recomienda una reducción de, al menos, 50% en comparación con el valor inicial y una meta de C-LDL por debajo de 1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	I	A
En prevención primaria en sujetos con riesgo muy alto, pero sin HF, se recomienda la reducción de C-LDL en ≥50% desde el valor basal y una meta de <1,4 mmol/L (<55 mg/dL)	I	C
En prevención primaria, para sujetos con HF y riesgo muy alto, considerar la reducción de C-LDL en ≥50% desde el valor basal y una meta de <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	Ila	C
Para pacientes con ECVA que experimenten un segundo evento vascular dentro de dos años (no necesariamente del mismo tipo como el primer evento), mientras toman la dosis máxima tolerada de estatina, considerar una meta de C-LDL <1,0 mmol/L (40 mg/dL).	Ilb	B
Pacientes con riesgo alto (riesgo a 10 años de muerte cardiovascular de 5% a 10%), es deseable una reducción de los niveles de C-LDL de 50% o más desde el inicio y una meta de C-LDL menor de 1,8 mmol/L (<70 mg/dL).	I	A
Sujetos con riesgo moderado (riesgo a 10 años de muerte cardiovascular de 1% a 5%), considerar una meta de colesterol de lipoproteínas de baja densidad de menos de 2,6 mmol/L (<100 mg/dL).	Ila	A
Sujetos con bajo riesgo (riesgo a 10 años de muerte cardiovascular <1%), se puede considerar una meta de colesterol de lipoproteínas de baja densidad de menos de 3,0 mmol/L (<116 mg/dL).	Ilb	A

a Clase de recomendación

b Nivel de evidencia

HF: Hipercolesterolemia familiar.

El término basal se refiere al valor del C-LDL en un sujeto que no esté tomando medicación hipolipemiente. En sujetos bajo tratamiento con hipolipemiente, debe estimarse una cifra basal proyectada, de acuerdo al promedio de la eficacia de la medicación o combinación de medicamentos

Tabla 2. Nuevas recomendaciones y revisión de conceptos

Estrategia	Parámetro a evaluar	Grado de recomendación
Estudios por imágenes para comprobación del riesgo de ECVA	La evaluación de la carga de la placa arterial (carótida y/o femoral) por medio de la ultrasonografía arterial debe ser tomada en cuenta como un modificador del riesgo en sujetos con riesgo bajo o moderado. La cuantificación del calcio coronario debe ser considerado como modificador de riesgo CV en la estimación del riesgo en sujetos asintomáticos con riesgo CV bajo o moderado.	Ila
Análisis de lípidos para estimación del riesgo de ECV	La determinación de la Lp(a) debe ser considerada, al menos, una vez en la vida de una persona adulta para identificar aquellos con cifras muy elevadas de Lp(a) >180 mg/dL (>430 nmol/L) quienes pueden tener un riesgo de por vida de ECVA equivalente al riesgo asociado con hipercolesterolemia familiar heterocigota.	Ila
Tratamiento farmacológico en pacientes con hipertrigliceridemia	En pacientes de alto riesgo (o por encima) con TG entre 1,5 a 5,6 mmol/L (135 a 499 mg/dL) a pesar del tratamiento con estatina, debe considerarse el tratamiento con ácidos grasos omega-3 (icosapent etil 2 x 2g/día) en combinación con estatina.	Ila
Tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota	En prevención primaria, para sujetos con HF y riesgo muy alto, es deseable una reducción del C-LDL igual o mayor al 50% del valor basal y una meta de C-LDL de <1,4 mmol/L (<55 mg/dL)	Ila
Tratamiento de las dislipidemias en pacientes ancianos	El tratamiento con estatinas está recomendado para prevención primaria, de acuerdo al nivel de riesgo, en pacientes ancianos ≤75 años.	I
Tratamiento de las dislipidemias en pacientes ancianos	El comienzo del tratamiento de estatinas para prevención primaria en pacientes ancianos >75 años puede ser considerado en presencia de riesgo alto o más elevado.	Ilb

<b>Tratamiento de las dislipidemias en DM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes con DM2 y riesgo muy alto, se recomienda una reducción del C-LDL <math>\geq 50\%</math> desde el valor basal y una meta de C-LDL <math>&lt; 1,4</math> mmol/L (<math>&lt; 55</math> mg/dL).</li> <li>En pacientes con DM2 y riesgo alto, se recomienda una reducción del C-LDL <math>\geq 50\%</math> desde el valor basal y una meta de C-LDL <math>&lt; 1,8</math> mmol/L (<math>&lt; 70</math> mg/dL).</li> <li>Las estatinas están recomendadas en pacientes con DM1 quienes están en riesgo alto o muy alto.</li> </ul>	I
<b>Tratamiento de las dislipidemias en DM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debe ser considerada la intensificación del tratamiento con estatina antes de introducir la terapia combinada.</li> <li>Si no se alcanza la meta, la terapia de combinación de estatina con ezetimiba debe ser implementada.</li> </ul>	Ila
<b>Tratamiento de las dislipidemias en DM</b>	La terapia con estatinas no está recomendada en pacientes premenopáusicas con DM que estén planificando un embarazo o no utilizan una contracepción adecuada	III
<b>Terapia hipolipemiente en pacientes con SCA</b>	Para pacientes que presentan un SCA y cuya cifra de C-LDL no está en la meta a pesar de tomar la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, debe considerarse asociar un inhibidor de la PCSK9 tempranamente después del evento (si es posible, durante la hospitalización por el evento de SCA).	Ila

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; Lp(a): lipoproteína (a); PCSK9: proproteínconvertasa subtilisinakexina tipo 9; SCA: síndrome coronario agudo

### Otras notificaciones de interés Riesgo durante la vida

El riesgo individual de la ECVA está determinada por el número y magnitud de los factores de riesgo y por la duración total de la exposición ; por esta razón se enfatiza la perspectiva de la reducción del riesgo toda la vida. Esto significa que, aparte de mejorar y mantener un estilo de vida y reducir el nivel de riesgo en los pacientes con ECVA y en aquellos con mayor riesgo de desarrollar ECVA, debe estimularse a las personas de cualquier edad a adoptar o mantener un estilo de vida saludable.

#### Estratificación del riesgo

- Las revisiones de la literatura realizadas en relación a este aspecto definen como categoría de riesgo muy alto a los pacientes con ECVA, diabetes con daño de órgano blanco, hipercolesterolemia familiar y enfermedad renal crónica severa. Los pacientes con síndrome coronario agudo pasan a ser considerados como de riesgo muy alto de eventos recurrentes.

#### Sin distinción entre prevención primaria y secundaria

- En la nueva guía se estableció que las recomendaciones sean similares para un nivel de riesgo similar, independientemente de si

un paciente ha tenido un evento previo y, por tanto, el riesgo se calcula de la misma manera en ambos casos. Si bien, los pacientes en prevención secundaria usualmente estarán en mayor riesgo, un paciente en prevención primaria aún podría estar en mayor riesgo si posee múltiples factores de riesgo, y los datos muestran que los beneficios de las estatinas no difieren entre la prevención primaria y secundaria en sí, más bien, lo importante es el nivel de riesgo.

La única excepción son los pacientes de edad avanzada. Se ha fortalecido la recomendación para el uso de estatinas en los pacientes de edad avanzada con un grado de recomendación menor para aquellos mayores de 75 años.

#### Énfasis en la seguridad de las estatinas

- El documento tiene una nueva sección que enfatiza la seguridad de la reducción agresiva del C-LDL y de las estatinas. En relación al primer punto, no se conocen efectos adversos derivados de concentraciones muy bajas de C-LDL.

Sin lugar a dudas, entre los eventos adversos más comunes con estatinas se cuentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes y rara vez pueden

---

## NUEVAS GUÍAS EUROPEAS SOBRE EL CONTROL DE LA DISLIPIDEMIA AFRONTAN EL RETO C-LDL

causar miopatía. Pero los beneficios de las estatinas superan en gran medida sus riesgos, incluso entre aquellos con riesgo bajo de ECVA. Si bien las estatinas han causado rara vez daño muscular grave (miopatía o rabdomiólisis en los casos más graves), existe mucha preocupación pública de que estos fármacos puedan causar síntomas musculares menos graves.

Con frecuencia los médicos se tropiezan con esa "intolerancia" muscular y suele ser difícil de manejar. Sin embargo, los ensayos controlados con placebo han demostrado muy claramente que la verdadera intolerancia a las estatinas es rara y que, generalmente es posible instituir alguna forma de terapia con estatinas de mejor aceptación (por ejemplo, cambiando la estatina o reduciendo la dosis o modificando el esquema de administración) para la mayoría de los pacientes; con este respaldo a la seguridad se quiere dejar en claro que lo ideal es mantener el tratamiento con estatinas en la mayoría de los casos.

Sin embargo, las estatinas no se recomiendan en mujeres premenopáusicas que consideran el embarazo o no usan anticonceptivos adecuados. Aunque no se ha demostrado que estos medicamentos causen malformaciones fetales cuando se usan involuntariamente en el primer trimestre del embarazo, las mujeres que necesitan una estatina deben evitarlos durante cualquier período en que puedan concebir, ya que no se ha realizado ningún estudio formal para abordar esta cuestión.

### **Biomarcadores para estratificación del riesgo**

- Las guías también recomiendan por primera vez el uso de nuevas pruebas para ayudar a identificar pacientes de mayor riesgo:
- Biomarcadores de calcio en la arteria coronaria (CAC). La evaluación del puntaje CAC con tomografía computarizada resulta útil para tomar decisiones sobre el tratamiento en personas con riesgo moderado de ECVA. Obtener esta información puede ayudar en las discusiones sobre estrategias de tratamiento en pacientes en los que el objetivo del C-LDL no se logra con la intervención en el estilo de vida solo y hay

duda de si se debe instituir tratamiento farmacológico.

- Si el puntaje del CAC resulta bajo, ello apunta a un riesgo muy bajo de ECVA. Esta es una nueva recomendación para Europa y se alinea las guías con los Estados Unidos.
- Las guías también sugieren que la evaluación de la carga de la placa arterial (carótida o femoral) en el ultrasonido de alta resolución puede ser informativa en estas circunstancias.

### **Fracciones lipídicas**

Las siguientes consideraciones provienen de la revisión de los últimos estudios publicados durante esta década:

- La ApoB es una mejor medida de la exposición de un individuo a las lipoproteínas ateroscleróticas y, por lo tanto, su uso puede ser particularmente útil para la evaluación de riesgos en personas donde la medición del C-LDL subestima esta carga, como en aquellas con triglicéridos altos, diabetes, obesidad o cifra muy baja de C-LDL.
- Considerando el progreso derivado de los estudios epidemiológicos y la randomización mendeliana sobre el conocimiento de la lipoproteína (a) [Lp(a)] como causal de enfermedad arterial coronaria, la nueva guía recomienda una sola medición de Lp(a) en todos los sujetos ya que puede ser de ayuda para identificar a las personas con niveles heredados muy altos de Lp(a) (>180 mg/dL [ $>430$  nmol/L]) que pueden tener un riesgo sustancial de ECVA durante toda la vida.<sup>3,4</sup> Además de ser útil para estratificar aún mejor el riesgo de pacientes con riesgo alto, en pacientes con antecedentes familiares de ECVA prematura y para determinar estrategias de tratamiento en personas cuyo riesgo estimado está en el límite de las categorías de riesgo. Las opciones terapéuticas actuales para el tratamiento de la Lpa elevada están limitadas a los inhibidores de la PCSK9, los cuales han mostrado que reducen sus valores, en

promedio, entre 25% a 30% con o sin terapia concomitante con estatina.<sup>3,4</sup> Las guías también incluyen una recomendación basada en el reciente ensayo REDUCE-IT de ácido eicosapentaenoico (EPA) en dosis alta para pacientes con triglicéridos elevados.<sup>5</sup> Según este estudio, es recomendable usar dosis alta de EPA (icosapent etil) en pacientes de riesgo alto con cifras de triglicéridos entre 1,5 y 5,6 mmol/L (135-499 mg/dL) a pesar del tratamiento óptimo con estatinas.

- En los pacientes de riesgo alto y en la cifra meta de C-LDL y TG >200 mg/dL (>2,3 mmol/L) puede considerarse añadir fenofibrato o bezafibrato a la terapia de estatina.

### **Conclusiones**

Estas nuevas guías de la ESC/EAS sobre dislipidemias enfatizan que el C-LDL mientras más bajo, es mejor, ya que su reducción absoluta se traduce en beneficios clínicos. La evidencia proveniente de los estudios en randomización mendeliana han sido críticos en abrir un gran abanico de cambios para tratar tempranamente, lo cual a la larga puede significar una terapia menos intensiva.

Con las nuevas metas de C-LDL viene el reconocimiento de la importancia de la terapia combinada en pacientes con riesgo alto o muy alto, primero con ezetimiba y luego con un inhibidor de la PCSK9, para alcanzar el objetivo deseado.

Por supuesto, el paso fundamental e imprescindible es la implementación apropiada por los médicos en su práctica clínica, junto con la comprobación de la adherencia al tratamiento por parte del paciente.

### **Referencias**

1. Mach F, Baigent C, Catapano AAL, Koskinas KC, Casula L, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
2. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park JG et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Dec;6(12):934-943. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30290-0.
3. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019;139:1483-92.
4. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF et al. European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:619-627.
5. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.