



Documento de consenso

Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense

Publicado en Internet:
29-octubre-2014

Enrique Galve:
egalve@vhebron.net

J. M. Lobos Bejarano^a, E. Galve^b, M. A. Royo-Bordonada^c, E. Alegría Ezquerra^d, P. Armario^e, C. Brotons Cuixart^a, M. Camafort Babkowski^f, A. Cordero Fort^d, A. Maiques Galán^g, T. Mantilla Morató^h, A. Pérez Pérezⁱ, J. P. Botet^j, F. Villar Álvarez^k, J. Ramón González-Juanatey^l; en nombre del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y de la Sociedad Española de Cardiología

^aComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Madrid. España • ^bSección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca, Sociedad Española de Cardiología. Madrid. España • ^cComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España • ^dSección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca. Sociedad Española de Cardiología. Madrid. España • ^eComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española de la Lucha Contra la Hipertensión Arterial. Madrid. España • ^fComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid. España • ^gComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS). Madrid. España • ^hSociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Madrid. España • ⁱComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Diabetes. Madrid. España • ^jSociedad Española de Arteriosclerosis. Madrid. España • ^kComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Madrid. España • ^lSociedad Española de Cardiología. Madrid. España.

Resumen

La publicación en EE. UU. de la guía de 2013 de American College of Cardiology/American Heart Association para el tratamiento del colesterol elevado ha tenido gran impacto por el cambio de paradigma que supone. El Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología han revisado esa guía, en comparación con la vigente guía europea de prevención cardiovascular y de dislipemias.

Artículo publicado simultáneamente en: *Angiología, Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, Enfermería Familiar y Comunitaria, Hipertensión y Riesgo Vascular, Revista Española de Cardiología, Revista Española de Salud Pública, Revista Pediatría de Atención Primaria y Semergen*. Artículo publicado previamente en *Rev Esp Cardiol*. 2014. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.05.008>. Reproducido con permiso de los autores y del editor.

Cómo citar este artículo: Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría Ezquerra E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al.; en nombre del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y de la Sociedad Española de Cardiología. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014;16:e161-e172.

Palabras clave:

- Prevención cardiovascular
- Guías clínicas
- Dislipemias

El aspecto más destacable de la guía estadounidense es el abandono de los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, de modo que proponen el tratamiento con estatinas en cuatro grupos de riesgo aumentado. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, ambas guías conducen a una estrategia terapéutica similar (estatinas potentes, dosis altas). Sin embargo, en prevención primaria, la aplicación de la guía estadounidense supondría tratar con estatinas a un número de personas excesivo, particularmente de edades avanzadas. Abandonar la estrategia según objetivos de colesterol, fuertemente arraigada en la comunidad científica, podría tener un impacto negativo en la práctica clínica y crear cierta confusión e inseguridad entre los profesionales y quizá menos seguimiento y adherencia de los pacientes. Por todo ello, el presente documento reafirma las recomendaciones de la guía europea. Ambas guías tienen aspectos positivos pero, en general y mientras no se resuelvan las dudas planteadas, la guía europea, además de utilizar tablas basadas en la población autóctona, ofrece mensajes más apropiados para el entorno español y previene del posible riesgo de sobretratamiento con estatinas en prevención primaria.

Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology Position Statement on Dyslipidemia Management. Differences Between the European and American Guidelines

Abstract

The publication of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines on the treatment of high blood cholesterol has had a strong impact due to the paradigm shift in its recommendations. The Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology reviewed this guideline and compared it with current European guidelines on cardiovascular prevention and dyslipidemia management.

The most striking aspect of the American guideline is the elimination of the low-density lipoprotein cholesterol treat-to-target strategy and the adoption of a risk reduction strategy in 4 major statin benefit groups. In patients with established cardiovascular disease, both guidelines recommend a similar therapeutic strategy (high-dose potent statins). However, in primary prevention, the application of the American guidelines would substantially increase the number of persons, particularly older people, receiving statin therapy. The elimination of the cholesterol treat-to-target strategy, so strongly rooted in the scientific community, could have a negative impact on clinical practice, create a certain amount of confusion and uncertainty among professionals, and decrease follow-up and patient adherence. Thus, this article reaffirms the recommendations of the European guidelines. Although both guidelines have positive aspects, doubt remains regarding the concerns outlined above. In addition to using risk charts based on the native population, the messages of the European guideline are more appropriate to the Spanish setting and avoid the possible risk of overtreatment with statins in primary prevention.

Key words:

- Cardiovascular prevention
- Clinical guidelines
- Dyslipidemia

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia afecta a una de cada dos personas adultas en España¹ y es uno de los principales factores del riesgo de enfermedad vascular arteriosclerótica. Sus complicaciones aterotrombóticas mayores generan gran morbilidad y son la primera causa de muerte en el mundo². Por lo tanto, la prevención y el tratamiento de la hipercolesterolemia en el contexto del manejo del riesgo cardiovascular total es un aspecto crucial para los médicos y otros profesionales de la salud, de modo que diversas entidades científicas elaboran guías de práctica clínica, en las que se analiza y se resume la evidencia científica disponible y se emiten recomendaciones y directrices de actuación acor-

des con ellas. Las guías europeas para el manejo de la dislipemia y la prevención cardiovascular, publicadas respectivamente en 2011 y 2012 por un comité conjunto de la European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)^{3,4}, han tenido buena acogida en España, con diversas iniciativas para fomentar su aplicación^{5,6}. A finales de 2013, se publicó la guía de American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)⁷, que inmediatamente ha generado polémica a ambos lados del Atlántico. Aunque las guías europeas y estadounidense coinciden en muchos aspectos, hay otros puntos importantes en los que difieren, como el cambio drástico en el enfoque para la aplicación inicial del tratamiento con hipolipemiantes y en los objetivos terapéuticos, hecho que ha causado cierta confusión e inseguridad en

muchos profesionales, que se cuestionan cuál es el enfoque más apropiado a seguir. En respuesta a esta controversia, se presenta este documento, elaborado por un grupo de médicos de diferentes especialidades y ámbitos de trabajo, a iniciativa del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (**Anexo 1**) y la Sociedad Española de Cardiología.

COMENTARIO A LA METODOLOGÍA DE AMBAS GUÍAS

El sistema de gradación de la evidencia y el formato de las recomendaciones es similar en las guías europea y estadounidense. Ambas utilizan el sistema COR/LOE (*class of recommendation/level of evidence*); la ESC/EAS lo combina con el sistema GRADE (*grading of recommendations assessment, development, and evaluation*)^{3,4}, y la recomendación puede ser fuerte o débil, y ACC/AHA aplica una gradación propia del National Heart and Blood Institute, que va desde la clase A (recomendación fuerte) a la clase E (opinión de expertos)⁷.

Anexo 1. Sociedades científicas e instituciones integrantes del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular

- Instituto de Salud Carlos III
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
- Sociedad Española de Arteriosclerosis
- Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria
- Sociedad Española de Diabetes
- Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular
- Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
- Sociedad Española de Neurología
- Sociedad Española de Medicina y Seguridad en el Trabajo
- Sociedad Española de Epidemiología
- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
- Sociedad Española de Cardiología
- Sociedad Española de Nefrología
- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)
- Sociedad Española de Medicina Interna
- Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española de la Lucha contra la Hipertensión Arterial

Mientras que la guía europea presenta un amplio compendio de información clínica que abarca todo el espectro de la prevención cardiovascular, la estadounidense revisa sucintamente los aspectos que los expertos han considerado críticos. Así, la guía europea trata el proceso de detección, manejo y tratamiento del paciente con dislipemia de manera integral, abordando el cálculo del riesgo cardiovascular, la evaluación de los parámetros de laboratorio, los objetivos terapéuticos, las modificaciones de estilo de vida recomendadas, los fármacos que han mostrado su utilidad en el tratamiento de la dislipemia, como los valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y la hipertrigliceridemia, el tratamiento de las dislipemias en situaciones especiales, la monitorización en el paciente con tratamiento farmacológico y, finalmente, las medidas para mejorar la adherencia de estos pacientes al tratamiento. Frente a este planteamiento, la guía de ACC/AHA responde a cuestiones clínicas muy seleccionadas, identificadas como relevantes, relativas a la evidencia sobre el uso de objetivos terapéuticos y la eficacia y la seguridad de los fármacos hipolipemiantes, y de las estatinas en particular, en prevención cardiovascular.

Una limitación importante de la guía de ACC/AHA es que solo incluye datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados, basándose en las recomendaciones del Institute of Medicine⁸. Esto complica la generalización de sus resultados a la población general, ya que los participantes en los ensayos son habitualmente individuos de alto riesgo, por lo que, siendo estrictos, las recomendaciones de la guía estadounidense solo serían aplicables a sujetos de características similares. Además, los tratamientos farmacológicos son más susceptibles de evaluación mediante ensayos clínicos aleatorizados que las intervenciones dirigidas a modificar estilos de vida, por lo que la exclusión de otro tipo de evidencia, proveniente de estudios observacionales (cohortes y casos y controles), encuestas y registros, puede resultar en una guía que promueva un uso excesivo de medicamentos, en detrimento de la promoción de una alimentación saludable,

la práctica de actividad física y el abandono del tabaquismo.

Las personas asintomáticas o con enfermedad subclínica perciben el riesgo de maneras distintas y la aceptación y la adherencia a largo plazo del tratamiento farmacológico resulta más complicada que en los pacientes que precisan atención médica tras presentar un evento cardiovascular agudo⁹. Además, el balance neto beneficio-riesgo del tratamiento con estatinas se va diluyendo cuanto menor es el riesgo cardiovascular¹⁰. Por lo tanto, en prevención primaria, la decisión de tratar con estatinas o no debería tomarse considerando las preferencias de las personas susceptibles de intervención, tras valorar seriamente las medidas no farmacológicas (dieta, actividad física y cese del tabaquismo) y discutir en profundidad con el paciente el balance entre los posibles beneficios y riesgos de la intervención. Sin embargo, la guía estadounidense, pese a su pretendido enfoque centrado en el paciente, al que se haría partícipe de las decisiones, hace una recomendación firme de tratamiento con estatinas para personas con riesgo cardiovascular $\geq 7,5\%$ (*race- and sex-specific pooled cohort equations*). Aunque no sean directamente comparables, esto equivaldría a un riesgo intermedio de la escala de Framingham tradicional. Por el contrario, la guía europea, para personas con riesgo moderado (SCORE [*systematic coronary risk evaluation*] $>1\%$ pero $<5\%$), recomienda considerar el tratamiento farmacológico únicamente cuando con las demás medidas no se ha alcanzado el objetivo de control de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

PUNTOS DE CONSENSO

Aunque habitualmente son más llamativas las discrepancias existentes, la guía europea y la nueva guía estadounidense tienen una serie de puntos en común (que son mayoría) que merece la pena resaltar:

1. Ambas destacan la preponderancia del cLDL como factor de riesgo principal y la importan-

cia de reducirlo para prevenir y tratar la enfermedad cardiovascular (ECV).

2. Ambas enfatizan la importancia de la estratificación del riesgo en prevención cardiovascular y recomiendan la estimación del riesgo total de ECV, no solo el coronario, como elemento esencial en la decisión de iniciar tratamiento hipolipemiente.
3. Ambas consideran que las modificaciones del estilo de vida constituyen la piedra angular en la promoción de la salud y la reducción del riesgo de ECV.
4. Para individuos con riesgo moderado en los que el juicio clínico indica que puede estar subestimado, la guía europea resalta la importancia de la historia familiar de ECV prematura e indica la posibilidad de determinar la proteína C reactiva de alta sensibilidad, el fibrinógeno, la homocisteína, el índice tobillo-brazo, el grosor intimomedial carotídeo, el calcio intracoronario e incluso la prueba de esfuerzo. Aunque la guía estadounidense es más conservadora en lo concerniente a los posibles marcadores de riesgo/técnicas de imagen, coincide con la europea en incluir la historia familiar de ECV prematura, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, el índice tobillo-brazo y el calcio intracoronario.
5. Para los pacientes de muy alto riesgo, la guía europea incluye como opcional una reducción al 50% del valor basal si no se alcanza el objetivo terapéutico de cLDL <70 mg/dl ($<1,8$ mmol/l). La guía estadounidense recomienda utilizar directamente tratamiento con estatinas de alta intensidad, que reducen el cLDL por debajo del 50%.
6. Para los pacientes con intolerancia a las estatinas, ambas guías recomiendan reducir la dosis, considerar combinaciones u otras alternativas.
7. En prevención primaria y para pacientes con cLDL ≥ 190 mg/dl ($>4,9$ mmol/l), la guía estadounidense recomienda tratamiento con estatinas de alta intensidad o, si no se toleran, de intensidad moderada, solas o en combinación

con terapias alternativas cuando no haya respuesta suficiente a la dosis máxima tolerada de estatina. La guía europea señala como objetivo concentraciones de cLDL <100 mg/dl y, si no se alcanza con la estatina, considera añadir un segundo fármaco.

8. Para pacientes con diabetes mellitus y otros factores de riesgo o lesión de órgano diana, ambas guías recomiendan el tratamiento más intensivo (objetivo de cLDL <70 mg/dl [$<1,8$ mmol/l]) para la de ESC/EAS y tratamiento de alta intensidad para la de ACC/AHA), mientras que para los pacientes con diabetes mellitus de riesgo bajo, ambas guías recomiendan un tratamiento menos intensivo (objetivo de cLDL <100 mg/dl [$<2,5$ mmol/l]) para ESC/EAS y tratamiento de moderada intensidad para ACC/AHA).
9. Por último, ambas guías recomiendan una actitud más conservadora en pacientes >75 años, si bien la estadounidense incluye explícitamente esta edad como determinante de la intensidad del tratamiento.

ASPECTOS DIFERENCIALES

Las funciones propuestas para la estimación del riesgo cardiovascular total en prevención primaria en una y otra guía presentan diferencias notables:

1. La franja de edades es más amplia en la función estadounidense (35-64 años en SCORE y 35-79 años en *race- and sex-specific pooled cohort equations*).
2. Los eventos cardiovasculares de interés en SCORE solo incluyen los episodios mortales (riesgo de un primer evento mortal cardiovascular aterosclerótico, incluidos todos los diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades relacionados con la arteriosclerosis), mientras que en la función estadounidense se incluyen también los no mortales (riesgo de morbimortalidad cardiovascular, que incluye enfermedad coronaria, ictus y enfermedad arterial periférica). No obstante, la guía europea hace una aproximación al riesgo cardiovascular total in-

cluyendo la morbilidad, con lo que el riesgo es aproximadamente tres veces superior al observado en las tablas, aunque este factor varía con la edad y el sexo.

3. La guía estadounidense incluye la diabetes mellitus y el tratamiento de la hipertensión arterial entre las variables predictivas, además de las incluidas en la europea: edad, colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, presión arterial sistólica y tabaquismo.
4. Para la evaluación y comunicación del riesgo de personas jóvenes, la guía europea propone el cálculo del riesgo relativo o la edad vascular, mientras que la estadounidense propone la estimación del riesgo cardiovascular a 30 años.
5. Finalmente, la guía europea incluye en la evaluación del riesgo explícitamente los factores psicosociales, a los que se concede un apartado específico.

Las diferencias son más importantes en las recomendaciones del tratamiento de la hipercolesterolemia, especialmente en la definición de las categorías de riesgo y los objetivos terapéuticos (Tabla 1). La guía europea define cuatro categorías de riesgo y objetivos terapéuticos acordes con ellas, mientras que la estadounidense, en lugar de categorías de riesgo, establece cuatro grupos de pacientes para los que está indicado el tratamiento con estatinas y las dosis que se debería utilizar en cada caso. La estrategia de la guía estadounidense se basa en que los ensayos clínicos aleatorizados, para reducir la morbimortalidad cardiovascular, han utilizado dosis fijas de estatina (frente a placebo, frente a otra estatina y/u otras dosis), mientras que no se ha evaluado el uso de estatinas con dosis ajustada al cumplimiento de objetivos terapéuticos. Este razonamiento está alineado con el actual borrador de la guía británica del National Institute for Health and Care Excellence sobre la evaluación del riesgo cardiovascular y la modificación de los lípidos para la prevención cardiovascular¹¹.

Por último, la guía estadounidense centra sus recomendaciones en la utilización de estatinas, y defi-

Tabla 1. Estimación del riesgo y clasificación en las guías europea y estadounidense	
Guía ESC/EAS 2011 ^a	Guía AHA/ACC 2013 ^b
Muy alto riesgo	Riesgo alto (estatinas de alta intensidad)
ECV documentada	ECV documentada
DM1 o DM2 con ≥ 1 FRCV y/o daño de órgano diana	cLDL >190 mg/dl y edad ≤ 75 años
ERC grave (FGe, <30 ml/min/1,73 m ²)	DM con valores de cLDL de 70-189 mg/dl, edad entre 40 y 74 años y riesgo PCEF $\geq 7,5\%$
Riesgo SCORE $\geq 10\%$	–
Alto riesgo	Riesgo moderado (estatinas de moderada intensidad)
Un solo factor de riesgo muy elevado (dislipemia familiar, hipertensión grave)	cLDL >190 mg/dl y edad >75 años
DM1 o DM2 sin otros FRCV ni lesión de órgano diana	DM valores de cLDL de 70-189 mg/dl, edad entre 40 y 74 y riesgo PCEF $<7,5\%$
ERC moderada (FGe 30-60 ml/min/1,73 m ²)	Riesgo PCEF $\geq 7,5\%$
Riesgo SCORE $\geq 5\%$ pero $< 10\%$	–
Riesgo moderado	Bajo riesgo
Riesgo SCORE $\geq 1\%$ pero $<5\%$	Resto de la población
Bajo riesgo	–
Riesgo SCORE $<1\%$	–

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; **cLDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **DM1:** diabetes mellitus tipo 1; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **ERC:** enfermedad renal crónica; **ESC/EAS:** European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; **FGe:** filtrado glomerular estimado; **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular; **PCEF:** *pooled cohort equations function*; **SCORE:** *systematic coronary risk evaluation*.

^aClaramente definidos en la guía europea. ^bNiveles de riesgo basados en los cuatro grupos identificados de mayor beneficio documentado en ensayos clínicos con estatinas.

ne tres niveles de tratamiento: intensidad alta, moderada y baja, según las diferentes estatinas y su dosificación. El uso de otros hipolipemiantes (fibratos, ácido nicotínico, resinas de intercambio iónico, inhibidores de la absorción de colesterol y ácidos grasos omega-3), sobre los que no hay evidencia que demuestre su eficacia en la disminución de eventos cardiovasculares como tratamiento aislado o asociado a estatina, se considera una opción solo para los individuos de riesgo alto con intolerancia definitiva a estatinas, tras reducción de dosis e incluso cambio de estatina. El fenofibrato se puede considerar junto con una estatina de intensidad baja o moderada solo si se estima que los beneficios de la reducción del riesgo cardiovascular, o de la disminución de triglicéridos cuando sean >500 mg/dl, superan el riesgo potencial de efectos adversos (clase IIb). Sin embargo, en la guía europea se incluyen estos grupos farmacológicos en tres situaciones clínicas: a) en caso de intolerancia a las estatinas: resinas de intercambio (clase IIa/B), ezetimiba sola o en combinación con re-

sinas (clase IIb/C); b) si no se alcanzan los objetivos de control de cLDL con la máxima dosis tolerada de estatinas: estatina + ezetimiba o resinas de intercambio (clase IIb/C), y c) pacientes de alto riesgo con hipertrigliceridemia: fibratos (clase I/B) o combinación con fibratos (no gemfibrozilo) + estatina (clase IIa/C). Se destaca también la hipertrigliceridemia como causa de pancreatitis, incluso desde concentraciones de 450-900 mg/dl, y la importancia del tratamiento no farmacológico (reducción calórica, abstinencia de alcohol, control de la diabetes mellitus, etc.) y farmacológico (fibratos).

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

En prevención secundaria, la guía europea marca un objetivo terapéutico de cLDL <70 mg/dl o reducción $\geq 50\%$ del cLDL, en tanto que la estrategia de la guía estadounidense se aparta claramente de los objetivos de control, lo que supone un drástico cambio de paradigma en la práctica clínica seguida durante

años por los profesionales. Alcanzar cifras de cLDL <70 mg/dl en la mayoría de los pacientes requiere una estrategia de estatinas de «alta intensidad», como propone la guía estadounidense, por lo que, en la práctica, la diferencia entre ambas estrategias se reduce. Además, aunque se abandonen los objetivos lipídicos absolutos, de manera implícita se asume que el objetivo terapéutico es una reducción porcentual de cLDL determinada en cada uno de los grupos definidos. La ausencia de objetivos lipídicos en la guía estadounidense hace innecesario controlar sus niveles; sin embargo, se recomienda para evaluar posibles efectos adversos (por ejemplo, miopátia), sobre todo si hay síntomas o factores de riesgo, y para ayudar a mejorar el cumplimiento. Efectivamente, esta nueva estrategia conlleva la desaparición del concepto de control asociado a un objetivo terapéutico e implica perder una herramienta útil para optimizar la adherencia¹². Aunque esta recomendación supondría simplificar el tratamiento y el seguimiento, las guías no especifican durante cuánto tiempo debe mantenerse este tratamiento.

La clasificación estadounidense de las estatinas según la potencia es una aportación positiva porque indica qué estatinas utilizar de forma preferente y a qué dosis, en función del riesgo individual¹². De los tres grupos definidos en prevención primaria, la recomendación de tratar con estatinas de alta intensidad a los sujetos de edad ≥ 21 años con cLDL >190 mg/dl (consideran que la mayoría son hiperlipemias genéticas) obligaría a tratar a más pacientes y con dosis más altas. Para el grupo de diabéticos de 40-75 años con valores de cLDL entre 70 y 189 mg/dl y sin ECV establecida, la recomendación es similar a la europea, aunque queda la duda de qué hacer con los pacientes <40 años. Para el tercer grupo de personas con valores de cLDL entre 70 y 189 mg/dl y estimación de riesgo cardiovascular a 10 años $\geq 7,5\%$, la controversia es máxima, pues se emplea una calculadora de riesgo basada en cohortes estadounidenses de razas blanca y afroamericana, que ha sido criticada por sobrestimar el riesgo estableciendo un umbral arbitrario del 7,5% y aplicando modificadores de riesgo si está entre el 5 y el 7,5%. Por el contrario, la

guía europea recomienda las tablas SCORE (población europea, incluida población española), y tanto la guía de la International Atherosclerosis Society de 2013¹³ como la del National Institute for Health and Care Excellence de 2014¹¹ recomiendan utilizar tablas basadas en la población autóctona, por lo que no resulta aconsejable el empleo de tablas basadas en poblaciones con riesgos muy diferentes, como es el caso objeto de discusión.

La utilización de los fármacos hipolipemiantes alternativos a las estatinas (fibratos, ezetimiba, resinas de intercambio, etc.), que no cuentan con evidencia científica sobre su beneficio para el pronóstico cardiovascular en prevención secundaria, queda relegada a un segundo plano en la guía estadounidense, mientras que en la europea se recomienda, especialmente cuando una estatina potente no logra el control lipídico recomendado. Las combinaciones serían acordes a una estrategia dirigida a alcanzar unos valores objetivo exigentes.

Finalmente, la guía estadounidense define bien los factores de riesgo de efectos adversos de las estatinas y señala que la determinación de la creatinina no debe ser sistemática, sino solo en caso de síntomas o antes del tratamiento en situaciones con riesgo de miotoxicidad, lo que evitaría controles innecesarios y, muy posiblemente, suspensiones incorrectas del tratamiento farmacológico¹². En comparación con la europea, quizá porque la estadounidense implica mayor uso de estatinas, de más potencia y a dosis superiores, se insiste en la prudencia ante los posibles efectos adversos, cuando en la práctica, con amplísima evidencia en cuanto a seguridad y experiencia de uso, se sabe que su incidencia, con repercusiones clínicas relevantes, es muy baja.

IMPLICACIONES SOCIOECONÓMICAS EN ESPAÑA

La evaluación económica de intervenciones sanitarias se considera un elemento de gran utilidad en la toma de decisiones sobre la incorporación de innovaciones sanitarias y el buen uso de los recur-

sos. En la situación de crisis económica actual, la necesidad de aplicar criterios de eficiencia en la asignación de unos recursos limitados se ha exacerbado. En las evaluaciones económicas, las estatinas son coste-efectivas respecto a los tratamientos no activos en prevención secundaria de la ECV y en prevención primaria de pacientes de alto riesgo, pero su relación coste-efectividad se va haciendo más incierta conforme disminuye el riesgo¹⁴. En este contexto, es importante determinar la repercusión económica que conllevaría el drástico cambio que supone aplicar la nueva estrategia de tratamiento de la guía estadounidense.

Las evaluaciones económicas disponibles no aportan evidencia de que unas estatinas sean más coste-efectivas que otras en dosis equipotentes en prevención primaria o secundaria. El consumo de hipolipemiantes en España se ha incrementado entre 2000 y 2012 un 442% (de 18,9 dosis diarias definidas en 2000 a 102,6 en 2012) y las estatinas representaron el 89,3% del uso de hipolipemiantes en 2012 (atorvastatina y simvastatina fueron el 78,2% de ese consumo)¹⁵. Sin embargo, el aumento del 26,4% en el uso de estatinas en el trienio 2009-2011 se acompañó de un descenso en los costes de 622 millones a 366 millones de euros, lo que se explica porque casi todas las estatinas están ya disponibles como genéricos, lo que minimiza el impacto económico de una mayor utilización y a dosis más altas¹⁶.

El coste del tratamiento hipolipemiante recomendado en la guía depende de la población diana que cumple los criterios y de la intensidad del tratamiento. Esta proviene de los objetivos de cLDL marcados, como en la guía europea, o de una terapia de moderada o alta intensidad en función de las dosis de estatinas, como en la estadounidense. Respecto a la población diana subsidiaria de tratamiento farmacológico, la guía europea incluye específicamente el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal. Faltaría por conocer qué población incluye cada uno de los umbrales establecidos con las respectivas tablas de riesgo. En Estados Unidos se estima que, con la aplicación de la nueva guía, el 32,8% de la población de 40-79 años (el 44,3% de

los varones y el 22,5% de las mujeres) superaría el nivel de riesgo del 7,5%¹⁷, si bien las tablas podrían sobrestimar ese riesgo entre un 75 y un 150¹⁸.

Aplicando la nueva guía, con el perfil de factores de riesgo de la cohorte del NHANES-III (National Health and Nutrition Examination Survey-III), 2005-2010 (3773 participantes) extrapolado a toda la población estadounidense 40-75 años (115,4 millones de personas), el número de sujetos susceptibles de tratamiento con estatinas aumentaría de 43,2 millones (37,5%) a 56 millones (48,6%), y la mayor parte de esta diferencia (10,4 de 12,8 millones) serían personas sin ECV¹⁹. En el subgrupo de 60-75 años (prevención primaria), aumentaría del 30,4 al 87,4% de los varones y del 21,2 al 53,6% de las mujeres. Usando datos del Swiss CoLaus Study, sobre una muestra de 3297 personas entre 50 y 75 años, se estima que el uso de las nuevas tablas estadounidenses, en comparación con las europeas, multiplicaría por más de dos el número de sujetos susceptibles de tratamiento hipolipemiante, diferencia que es mucho mayor en el grupo de 50-60 años²⁰. Extrapolando los datos a la población suiza, la aplicación de la guía estadounidense supondría un incremento de los costes anuales del tratamiento en prevención cardiovascular de 333,7 millones de euros.

Finalmente, la guía estadounidense no aconseja o restringe mucho el uso de otros tratamientos hipolipemiantes como ezetimiba o los fibratos combinados con estatinas, mientras que la europea admite su uso, aun con un nivel de evidencia subóptimo, para alcanzar los objetivos terapéuticos. Esta circunstancia repercutiría en un mayor coste directo del tratamiento.

ANÁLISIS FINAL Y RECOMENDACIONES DEL COMITÉ ESPAÑOL INTERDISCIPLINARIO DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR Y DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

La nueva estrategia del ACC/AHA, basada en el tratamiento con estatinas de alta o moderada inten-

sidad para cuatro grupos de pacientes bien identificados, representa un cambio sustancial respecto de las recomendaciones de las guías europea y del anterior Adult Treatment Panel-III (centradas en los objetivos específicos de cLDL, en función de las concentraciones lipídicas basales y del riesgo cardiovascular), basadas también en los resultados de los grandes ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis realizados en los últimos 20 años²¹⁻²³. No obstante, conviene subrayar que la citada propuesta no implica grandes diferencias en las recomendaciones para pacientes de alto y muy alto riesgo. Sin embargo, parece claro que su aplicación en la práctica clínica llevaría a sobretratar en prevención primaria, particularmente a personas de edad avanzada, dentro de la categoría de riesgo moderado-alto, tanto por la recomendación de tratamiento farmacológico sistemático como por el predominio de la estrategia de alta intensidad sobre la de moderada intensidad²⁴. Paradójicamente, se desestiman opciones de tratamiento disponibles y actualmente utilizadas que ayudan a alcanzar los objetivos de control.

Este cambio de paradigma, que induce a abandonar los controles analíticos, podría tener un impacto negativo en los pacientes (percepción de menos seguimiento y control, pérdida de adherencia) y los médicos, poco habituados a tratar a ciegas y habituados a un método de trabajo, fuertemente arraigado, basado en conocer y aplicar las guías de práctica clínica y sus objetivos de control, ampliamente difundidos y aceptados en la comunidad científica durante años²⁴. Quizá uno de los puntos fuertes de la guía europea, que más ha contribuido a su implementación en España, sea la definición de objetivos claros en función del riesgo cardiovascular, priorizando a los pacientes con más riesgo para concentrar en ellos la intensidad de las intervenciones preventivas. Los indicadores basados en la consecución de objetivos han permitido conocer el grado de aplicación de las guías en distintos contextos, a través de amplios estudios de evaluación, y después establecer las estrategias de mejora de la calidad de la atención clínica para pacientes y poblaciones concretas²⁵. Además, medir las con-

centraciones lipídicas puede servir como indicador de la respuesta terapéutica, mejorar la adherencia al tratamiento, ayudar a insistir en los cambios de estilos de vida e identificar situaciones en las que el tratamiento combinado estaría indicado.

El posicionamiento conjunto actual del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología (Tabla 2) se reafirma en las recomendaciones de las guías europeas de dislipemias y de prevención cardiovascular en la práctica clínica actualmente vigentes, sobre las cuales ambas entidades realizaron en su momento sus puntualizaciones y comentarios^{5,6}. Las guías deben ser un instrumento dinámico, abierto a nuevas evidencias y aportaciones, y flexible en su aplicación según los distintos entornos sanitarios. Es positivo analizar los cambios de enfoque que se producen en otros entornos, pero esto no debe desviarnos de una línea de trabajo basada en la mejor evidencia científica disponible con criterios de coste-efectividad (lo que no se reduce a los grandes ensayos clínicos aleatorizados), así como en una consolidada estrategia de educación, formación, conocimiento y aplicación de las guías, que persigue mantener y mejorar los resultados en salud de los pacientes y la población general.

CONCLUSIONES

La publicación de la guía de 2013 de ACC/AHA pone de relieve que hay algunos aspectos por aclarar respecto al tratamiento de la dislipemia y muchos otros puntos de total consenso. El papel central del cLDL para el diagnóstico y el tratamiento y la terapia con estatinas son los dos elementos de acuerdo indiscutible de ambas guías. Sin embargo, la guía europea de 2011 ofrece unas pautas de estratificación del riesgo mucho mejor validadas que las propuestas por la estadounidense, que además supondrían el aumento de personas que deberían recibir tratamiento hipolipemiente, con el riesgo evidente de tratamiento farmacológico innecesario en prevención primaria, particularmente para personas mayores. El objetivo de tratamiento de la

Tabla 2. Posicionamiento y recomendaciones del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología sobre manejo y tratamiento de las dislipemias		
	Posicionamiento y recomendaciones	Comentario
Pacientes con ECV clínica (prevención secundaria) Otros pacientes de muy alto riesgo <ul style="list-style-type: none"> DM1 o DM2 con ≥ 1 FRCV y/o daño de órgano diana Enfermedad renal crónica grave (FGe < 30 ml/min/1,73 m²) SCORE $\geq 10\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> Se sigue recomendando el objetivo de cLDL: < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) o una reducción $\geq 50\%$ del valor inicial La mayoría de los pacientes necesitarán dosis altas de estatinas potentes; en la práctica, ello minimiza las diferencias entre las guías 	Supone una disminución del coste y de los efectos adversos de los fármacos en sujetos con valores iniciales de cLDL poco elevados (hecho no tan infrecuente en población mediterránea como la española)
Prevención primaria Riesgo alto: <ul style="list-style-type: none"> Un solo factor de riesgo muy elevado (p. ej., dislipemias familiares, hipertensión arterial grave) DM1 o DM2 sin otros FRCV ni daño de órgano diana Enfermedad renal crónica moderada (FGe, 30-59 ml/min/1,73 m²) SCORE $\geq 5\%$ pero $< 10\%$ 	El objetivo terapéutico recomendado es: <ul style="list-style-type: none"> cLDL < 100 mg/dl ($< 2,5$ mmol/l) 	Respecto a la guía estadounidense, supone una disminución del coste y de los efectos adversos de los fármacos. Las recomendaciones de la guía estadounidense se basan solo en ECA sin una integración de toda la evidencia científica disponible
Riesgo moderado: SCORE ≥ 1 pero $< 5\%$ Riesgo bajo: SCORE $< 1\%$	El objetivo terapéutico recomendado es: <ul style="list-style-type: none"> Colesterol total < 190 mg/dl (< 5 mmol/l) cLDL < 115 mg/dl (< 3 mmol/l) 	No existe evidencia sólida que respalde los umbrales o puntos de corte para definir las categorías de riesgo. El balance riesgo-beneficio y el coste-efectividad del tratamiento con estatinas es menos claro cuanto menor es el riesgo cardiovascular basal
<i>Calculadoras para la estimación del riesgo cardiovascular</i>	En España se sigue recomendado el uso de las tablas europeas SCORE para países de bajo riesgo	Las tablas deben estar basadas en población autóctona. La guía estadounidense incluye poblaciones de características muy diferentes de la española
Empleo de fármacos distintos de las estatinas	Se debería considerar los inhibidores de la absorción como ezetimiba o las resinas, además de las estatinas, como tratamiento combinado para lograr los objetivos de cLDL. La hipertrigliceridemia y/o el cHDL bajo son factores de riesgo independientes que se debe tener en cuenta. Requieren una modificación intensa del estilo de vida y considerar fármacos (fibratos) si persisten. Otra opción para reducir los triglicéridos son los ácidos grasos omega-3	La hipertrigliceridemia moderada se asocia con mayor riesgo cardiovascular que la más grave (triglicéridos > 900 mg/dl), que es un factor de riesgo de pancreatitis que requiere tratamiento <i>per se</i> (fibratos). Los resultados del estudio IMPROVE IT ayudarán a precisar el papel de la terapia combinada

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **cLDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **DM1:** diabetes mellitus tipo 1; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECA:** ensayos clínicos aleatorizados; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **ERC:** enfermedad renal crónica; **FGe:** filtrado glomerular estimado; **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular; **IMPROVE-IT:** IMProved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial; **SCORE:** *systematic coronary risk evaluation*.

guía estadounidense es que los pacientes reciban la intensidad de tratamiento con estatinas acorde con su riesgo individual, mientras que la europea propone objetivos concretos de cLDL para cada categoría de riesgo. Esta diferencia en el paradigma

podría confundir a los médicos, lo que levantaría una nueva barrera a la aplicación de la guía, y tener repercusiones para los pacientes, que podrían traducirse en la percepción de menos seguimiento y control y la pérdida de adherencia al tratamiento.

Por lo tanto, ambas guías tienen aspectos positivos pero, en general y mientras no se resuelvan las dudas planteadas, la guía europea proporciona mensajes más apropiados para el entorno español y previene del posible sobretratamiento en prevención primaria.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:551-8.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. 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.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.
5. Anguita M, Alegría E, Barrios V, Casasnovas JA, Escobar C, León M, et al. Comentarios a las guías de prác-

ABREVIATURAS

ACC/AHA: American College of Cardiology / American Heart Association • **cLDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad • **COR/LOE:** class of recommendation/level of evidence • **ECV:** enfermedad cardiovascular • **ESC/EAS:** European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society • **GRADE:** grading of recommendations assessment, development, and evaluation • **NHANES-III:** National Health and Nutrition Examination Survey-III • **SCORE:** systematic coronary risk evaluation.

tica clínica sobre manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:1090-5.

6. Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Álvarez F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, et al. Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las guías europeas de prevención cardiovascular 2012. *Rev Esp Salud Pública.* 2013;87:103-20.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
8. Institute of Medicine (US) Committee. En: Clinical practice guidelines we can trust. Washington: National Academies Press; 2011.
9. Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ.* 2002;167:363-4.
10. Reiner Z. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:453-64.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modifications of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE guideline. Draft for consultation, February 2014 [en línea] [consultado el 25/03/2014]. Disponible en www.nice.org.uk/nicemedia/live/13637/66552/66552.pdf

12. Civeira F, Ascaso J, Masana L. Should we forget about low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1228-9.
13. International Atherosclerosis Society. Informe de la Sociedad Internacional de Aterosclerosis: Recomendaciones generales para el tratamiento de las dislipidemias [en línea] [consultado el 25/03/2014]. Disponible en www.athero.org/download/IASGuidelines_FullText_SPANISH_20140107.pdf
14. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-160.
15. Informe de utilización de medicamentos U/HLP/V1/17012014. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014 [en línea] [consultado el 25/03/2014]. Disponible en www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf
16. Huerta Caballo A, Molina Ortiz R, Molina Úbeda JJ. Consumo de estatinas en España (2009/2011). *Farmacéuticos Comunitarios*. 2012; 4 Supl 1 [en línea] [consultado el 25/03/2014]. Disponible en www.farmacéuticoscomunitarios.org/journal-article/consumo-estatinas-espana-2009-2011
17. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 (25 Suppl 2):S49-73.
18. Ridker PM, Cook NR. Refining the American guidelines for prevention of cardiovascular disease - Authors' reply. *Lancet*. 2014;383:600.
19. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370:1422-31.
20. Vaucher J, Marques-Vidal P, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P. Population and economic impact of the 2013 ACC/AHA guidelines compared with European guidelines to prevent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:958-9.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:7-22.
22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
23. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 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.
24. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35:960-8.
25. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.



Consensus document

Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology Position Statement on Dyslipidemia Management. Differences Between the European and American Guidelines

Published in Internet:
29-October-2014

Enrique Galve:
egalve@vhebron.net

J. M. Lobos Bejarano^a, E. Galve^b, M. A. Royo-Bordonada^c, E. Alegría Ezquerra^d, P. Armario^e, C. Brotons Cuixart^a, M. Camafort Babkowski^f, A. Cordero Fort^d, A. Maiques Galán^g, T. Mantilla Morató^h, A. Pérez Pérezⁱ, J. P. Botet^j, F. Villar Álvarez^k, J. Ramón González-Juanatey^l; en nombre del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y de la Sociedad Española de Cardiología

^aComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Madrid. España • ^bSección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca, Sociedad Española de Cardiología. Madrid. España • ^cComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España • ^dSección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca. Sociedad Española de Cardiología. Madrid. España • ^eComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española de la Lucha Contra la Hipertensión Arterial. Madrid. España • ^fComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid. España • ^gComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS). Madrid. España • ^hSociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Madrid. España • ⁱComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Diabetes. Madrid. España • ^jSociedad Española de Arteriosclerosis. Madrid. España • ^kComité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Madrid. España • ^lSociedad Española de Cardiología. Madrid. España.

Abstract

The publication of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines on the treatment of high blood cholesterol has had a strong impact due to the paradigm shift in its recommendations. The Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology reviewed this guideline and compared it with current European guidelines on cardiovascular prevention and dyslipidemia management.

This article was first published in the journal *Rev Esp Cardiol.* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2014.05.008>. Reproduced with permission of the authors and the editor.

How to quote this article: Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría Ezquerra E, Armario P, Brotons Cuixart C, *et al.*; on behalf of the Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology. Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology Position Statement on Dyslipidemia Management. Differences Between the European and American Guidelines. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2014;16:e161-e172.

- Key words:**
- Cardiovascular prevention
 - Clinical guidelines
 - Dyslipidemia

The most striking aspect of the American guideline is the elimination of the low-density lipoprotein cholesterol treat-to-target strategy and the adoption of a risk reduction strategy in 4 major statin benefit groups. In patients with established cardiovascular disease, both guidelines recommend a similar therapeutic strategy (high-dose potent statins). However, in primary prevention, the application of the American guidelines would substantially increase the number of persons, particularly older people, receiving statin therapy. The elimination of the cholesterol treat-to-target strategy, so strongly rooted in the scientific community, could have a negative impact on clinical practice, create a certain amount of confusion and uncertainty among professionals, and decrease follow-up and patient adherence. Thus, this article reaffirms the recommendations of the European guidelines. Although both guidelines have positive aspects, doubt remains regarding the concerns outlined above. In addition to using risk charts based on the native population, the messages of the European guideline are more appropriate to the Spanish setting and avoid the possible risk of overtreatment with statins in primary prevention.

Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense

Resumen

La publicación en EE. UU. de la guía de 2013 de American College of Cardiology/American Heart Association para el tratamiento del colesterol elevado ha tenido gran impacto por el cambio de paradigma que supone. El Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología han revisado esa guía, en comparación con la vigente guía europea de prevención cardiovascular y de dislipemias.

El aspecto más destacable de la guía estadounidense es el abandono de los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, de modo que proponen el tratamiento con estatinas en cuatro grupos de riesgo aumentado. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, ambas guías conducen a una estrategia terapéutica similar (estatinas potentes, dosis altas). Sin embargo, en prevención primaria, la aplicación de la guía estadounidense supondría tratar con estatinas a un número de personas excesivo, particularmente de edades avanzadas. Abandonar la estrategia según objetivos de colesterol, fuertemente arraigada en la comunidad científica, podría tener un impacto negativo en la práctica clínica y crear cierta confusión e inseguridad entre los profesionales y quizá menos seguimiento y adherencia de los pacientes. Por todo ello, el presente documento reafirma las recomendaciones de la guía europea. Ambas guías tienen aspectos positivos pero, en general y mientras no se resuelvan las dudas planteadas, la guía europea, además de utilizar tablas basadas en la población autóctona, ofrece mensajes más apropiados para el entorno español y previene del posible riesgo de sobretratamiento con estatinas en prevención primaria.

- Palabras clave:**
- Prevención cardiovascular
 - Guías clínicas
 - Dislipemias

INTRODUCTION

Hypercholesterolemia affects 1 in 2 adults in Spain¹ and is one of the major risk factors for atherosclerotic vascular disease. The major atherosclerotic complications of hypercholesterolemia lead to elevated morbidity and are the main cause of death worldwide.² Thus, the prevention and management of hypercholesterolemia in the context of cardiovascular risk management is a crucial issue for physicians and other health professionals. For this reason, various scientific institutions have developed clinical practice guidelines that discuss and summarize the available scientific evidence and provide recommendations in line

with the guidelines. The European guidelines for dyslipidemia management and cardiovascular prevention, respectively published in 2011 and 2012 by the task force of the ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society),^{3,4} were well received in Spain and prompted various initiatives for their implementation.^{5,6} The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines were published in late 2013,⁷ and immediately sparked controversy on both sides of the Atlantic. Although the European and American guidelines agree in many respects, they also differ on other important points, such as the drastic change in the approach to the initial application of lipid-lowering therapy

and therapeutic targets, which has led to some confusion and uncertainty among many professionals, who question which approach is the best to follow. In response to this controversy, this article has been prepared by a group of physicians from different specialties and areas of work at the initiative of the Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention (Appendix 1) and the Spanish Society of Cardiology.

COMMENTARY ON THE METHODOLOGY OF BOTH GUIDELINES

The European and American guidelines use a similar system for grading the strength of evidence and strength of recommendation. Both guidelines use the COR/LOE (Class of Recommendation/Level of Evidence); system. The ESC/EAS combines this system with the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) system^{3,4} and recommendations can be strong or weak. The ACC/AHA uses the National Heart Lung

and Blood Institute grading system, which ranges from class A (strong recommendation) to class E (expert opinion).⁷

The European guideline presents a wide range of clinical information that covers the entire spectrum of cardiovascular prevention, whereas the American guideline succinctly reviews the issues that the experts consider critical. The European guideline comprehensively discusses the process of the detection, management, and treatment of patients with dyslipidemia and addresses the assessment of cardiovascular risk and laboratory parameters, treatment goals, recommended lifestyle changes, and drugs that have proven useful in the treatment of dyslipidemia. It also addresses the issues of low values of high-density lipoprotein cholesterol and hypertriglyceridemia, the treatment of dyslipidemia in special situations, the follow-up of patients undergoing drug therapy, and finally, measures to improve treatment adherence among these patients. In contrast, the ACC/AHA guideline answers very specific clinical questions that are considered relevant regarding evidence on the use of therapeutic targets and the efficacy and safety of lipid-lowering drugs, particularly statins, in cardiovascular prevention.

A major limitation of the ACC/AHA guideline is that it only includes data from randomized clinical trials, as based on the recommendations of the Institute of Medicine.⁸ This makes it difficult to generalize the results to the general population, because participants in trials are usually high-risk individuals. Thus, the recommendations of the American guidelines, strictly interpreted, would only apply to individuals with similar characteristics. In addition, as drug therapy is easier to evaluate by randomized clinical trials than lifestyle modification interventions, the exclusion of other evidence from observational studies (cohort and case-control), surveys, and registries may result in guidelines that promote the excessive use of drugs at the cost of promoting healthy eating, physical activity, and tobacco cessation.

Asymptomatic individuals or those with subclinical disease perceive risk differently and their ac-

Appendix 1. Scientific societies and institutions constituting the Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention

- Instituto de Salud Carlos III
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
- Sociedad Española de Arteriosclerosis
- Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria
- Sociedad Española de Diabetes
- Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculard
- Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
- Sociedad Española de Neurología
- Sociedad Española de Medicina y Seguridad en el Trabajo
- Sociedad Española de Epidemiología
- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
- Sociedad Española de Cardiología
- Sociedad Española de Nefrología
- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria
- Sociedad Española de Medicina Interna
- Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española de la Lucha contra la Hipertensión Arterial

ceptance of and adherence to long-term drug therapy is more complicated than that of patients who require medical care after experiencing an acute cardiovascular event.⁹ In addition, the lower the cardiovascular risk, the lower the overall benefit-to-risk ratio of statin therapy.¹⁰ Therefore, in primary prevention, the decision to administer statin therapy should take into account the preferences of the individuals susceptible to intervention, after seriously assessing nondrug measures (diet, physical activity, and tobacco cessation), and the balance between the potential benefits and risks of intervention should be discussed in depth with the patient. However, the American guideline, despite its apparent patient-centered approach, in which the patient would have participated in decision-making, strongly recommends statin therapy for people with cardiovascular risk $\geq 7.5\%$ (race- and sex-specific pooled cohort equations). Although not directly comparable, this risk would be equivalent to intermediate risk in the traditional Framingham risk scale. In contrast, the European guideline for individuals with moderate risk (SCORE [Systematic Coronary Risk Evaluation] $> 1\%$ but $< 5\%$) recommends drug therapy only when the other measures referred to have not achieved the goal of controlling low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C).

POINTS OF AGREEMENT

Although greater emphasis is usually placed on differences, the European and the new American guidelines have a series of points in common that are worth highlighting:

1. Both guidelines emphasize elevated LDL-C levels as a major risk factor and the importance of LDL-C reduction in the prevention and management of cardiovascular disease (CVD).
2. Both emphasize the importance of risk stratification in cardiovascular prevention and recommend not only estimation of coronary risk, but also assessment of total CVD risk as an essential element in the decision to initiate lipid-lowering therapy.
3. Both consider that lifestyle changes are the foundation of health promotion and CVD risk reduction.
4. When clinical assessment suggests that risk has been underestimated as moderate, the European guideline emphasizes the relevance of a family history of premature CVD and suggests measuring high-sensitivity C-reactive protein, fibrinogen, and homocysteine levels, ankle-brachial index, carotid intima-media thickness, and intracoronary calcium, and even performing an exercise stress test. Although the American guideline is more conservative regarding potential risk markers/imaging techniques, it is in agreement with the European guideline regarding the inclusion of a family history of premature CVD, high-sensitivity C-reactive protein, ankle-brachial index, and intracoronary calcium.
5. For patients at very high risk, the European guideline includes the option of reducing the LDL-C level to 50% of the untreated baseline level if the therapeutic goal of LDL-C < 70 mg/dL (< 1.8 mmol/L) is not achieved. The American guideline recommends the immediate implementation of high-intensity statin therapy, which reduces LDL-C to $< 50\%$.
6. For statin-intolerant patients, both guidelines recommend reducing the dose, using drug combinations, or other alternatives.
7. In primary prevention and patients with LDL-C ≥ 190 mg/dL (> 4.9 mmol/L), the American guidelines recommend high-intensity statin therapy or, if not tolerated, moderate-intensity statin therapy, either alone or in combination with alternative therapies when there is an insufficient response to the maximum tolerated dose of statin. The European guideline recommends an LDL-C goal < 100 mg/dL and, if this is not achieved with statin therapy, suggests that the addition of a second drug should be considered.
8. Both guidelines recommend more intensive treatment for patients with diabetes mellitus

and other risk factors or target organ damage: the ESC/EAS recommends an LDL-C target < 70 mg/dL (< 1.8 mmol/L) and the ACC/AHA recommends high-intensity treatment. Both guidelines recommend less intensive treatment for patients with low-risk diabetes mellitus: the ESC/EAS advocates an LDL-C target < 100 mg/dL (< 2.5 mmol/L) and the ACC/AHA recommends moderate-intensity treatment.

9. Finally, both guidelines recommend a more conservative approach for patients > 75 years, although the American guideline explicitly includes age as a determinant of treatment intensity.

POINTS OF DISAGREEMENT

There are marked differences between the guidelines regarding the estimation of overall cardiovascular risk in primary prevention:

1. The American guideline recommends the use of a wider age range (35-64 years in SCORE and 35-79 years in race- and sex-specific pooled cohort equations).
2. Cardiovascular events of interest in SCORE only include fatal events (risk of a first fatal atherosclerotic cardiovascular event, including all atherosclerosis-related diagnoses of the International Classification of Diseases), whereas the American guideline also includes nonfatal events (risk of cardiovascular morbidity and mortality, including coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease). However, the European guideline on overall cardiovascular risk includes morbidity and thus risk is about 3 times higher than that in the risk charts, although this factor varies with age and sex.
3. The American guideline includes diabetes mellitus and hypertension treatment among the predictive variables in addition to those included in the European guideline: age, total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, and tobacco use.

4. Regarding risk assessment and communication in young people, the European guideline recommends calculating the relative risk or vascular age, whereas the American guideline recommends estimating cardiovascular risk at 30 years.
5. Finally, the European guideline on risk assessment explicitly includes psychosocial factors and contains a specific section on the topic.

The greatest differences concern the recommendations for the treatment of hypercholesterolemia and especially the definition of risk categories and therapeutic targets (Table 1). The European guideline defines 4 risk categories and therapeutic goals consistent with them, whereas the American guideline, instead of risk categories, establishes 4 patient groups with an indication for statin therapy and the dose that should be used in each case. The strategy of the American guideline to reduce cardiovascular morbidity and mortality is based on randomized clinical trials that used fixed doses of statin (vs placebo, vs other statin and/or other doses), whereas it did not assess the use of statins with dose adjustment to achieve the therapeutic targets. This reasoning is in line with the current draft of the British guideline of the National Institute for Health and Care Excellence on cardiovascular risk assessment and lipid modification for cardiovascular prevention.¹¹

Finally, the American guideline focuses its recommendations on statin use and defines 3 treatment levels (high-, moderate-, and low-intensity), according to the different statins and dosages. The use of other lipid-lowering drugs, such as fibrates, nicotinic acid, ion-exchange resins, cholesterol absorption inhibitors, and omega-3 fatty acids, is only recommended for high-risk individuals with confirmed statin intolerance after dose reduction or even after a change of statin. There is no evidence demonstrating the efficacy of these other drugs in reducing cardiovascular events either in isolation or in combination with a statin. Fenofibrate may be used with a low- or moderate-intensity statin only if the expected benefits of cardiovascular risk reduction or triglyceride reduction when triglycerides are > 500 mg/dL outweigh the potential risk of adverse

Table 1. Risk Estimation and Classification in the European and American Guidelines

ESC/EAS 2011 Guideline ^a	AHA/ACC 2013 Guideline ^b
Very high risk	High risk (high-intensity statins)
Documented CVD	Documented CVD
DM1 or DM2 \geq 1 CVRF and/or target organ damage	LDL-C $>$ 190 mg/dL and age \leq 75 years
Severe CKD (GFR $<$ 30 mL/min/1.73 m ²)	DM LDL-C levels of 70 mg/dL-189 mg/dL, age from 40 years to 74 years and PCRAE risk \geq 7.5%
SCORE risk \geq 10%	–
High risk	Moderate risk (moderate-intensity statins)
A single markedly elevated risk factor (familial dyslipidemia, severe hypertension)	LDL-C $>$ 190 mg/dL and age $>$ 75 years
DM1 or DM2 without other CVRFs and target organ damage	DM with LDL-C levels of 70 mg/dL-189 mg/dL, age from 40 years to 74 years and PCRAE risk $<$ 7.5%
Moderate CKD (GFR, 30-60 mL/min/1.73 m ²)	PCRAE risk \geq 7.5%
SCORE risk \geq 5% but $<$ 10%	–
Riesgo moderado	Low risk
Riesgo SCORE \geq 1% pero $<$ 5%	Rest of the population
Bajo riesgo	–
Riesgo SCORE $<$ 1%	–

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; **CKD:** chronic kidney disease; **CVD:** cardiovascular disease; **CVRF:** cardiovascular risk factor; **DM1:** diabetes mellitus type 1; **DM2:** diabetes mellitus type 2; **ESC/EAS:** European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; **GFR:** estimated glomerular filtration rate; **LDL-C:** low-density lipoprotein cholesterol; **PCRAE:** Pooled Cohort Risk Assessment Equations; **SCORE:** Systematic Coronary Risk Evaluation.

^aClearly defined in the European guidelines. ^bRisk levels based on 4 major statin benefit groups identified in clinical trials.

effects (class IIb). However, the European guideline includes these drug groups in 3 clinical situations: *a*) in cases of statin intolerance: ion-exchange resins (class IIa/B), ezetimibe alone, or ezetimibe combined with ion-exchange resins (class IIb/C); *b*) if the LDL-C target is not reached with the maximum tolerated statin dose: statin + ezetimibe or ion-exchange resins (class IIb/C); and *c*) high-risk patients with hypertriglyceridemia: fibrates (class I/b) or combined with fibrates (not gemfibrozil) + statin (class IIa/B). Attention is also drawn to hypertriglyceridemia as a cause of pancreatitis, even at concentrations of 450-900 mg/dL, and the importance of nondrug treatment (caloric reduction, abstinence from alcohol, diabetes mellitus, etc) and drug treatment (fibrates).

IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE

In secondary prevention, the European guideline recommends a therapeutic LDL-C target of $<$ 70 mg/dL or an LDL-C reduction of \geq 50%, whereas the

strategy of the American guideline clearly departs from targeted levels, which for clinicians represents the most dramatic paradigm shift in clinical practice in years. The American guideline suggests a "high-intensity" statin strategy to achieve an LDL-C target of $<$ 70 mg/dL in most patients, thus reducing the difference between the 2 strategies in clinical practice. In addition, although absolute lipid targets have been eliminated, it is implicitly assumed that the therapeutic target is a percent LDL-C reduction that is determined for each of the defined groups. The absence of LDL-C targets in the American guidelines makes their control unnecessary; however, the guidelines recommend the promotion of adherence and the assessment of individuals for possible adverse effects (eg, myopathy), especially if there are symptoms or risk factors. This new strategy eliminates the concept of control associated with a therapeutic target and involves the loss of a useful tool to optimize adherence.¹² Although this recommendation would simplify treatment and follow-up, the guidelines do not specify the duration of this treatment.

The American classification of statins according to potency is a positive contribution as it indicates the statins and dosage to use according to individual risk.¹² Of the 3 groups defined in primary prevention, the recommendation to treat patients ≥ 21 years with LDL-C > 190 mg/dL (considered to be due to genetic hyperlipidemia) with high-intensity statins will lead to more patients receiving statins and at higher doses. The American recommendations are similar to those of the European guidelines for diabetic patients aged 40-75 years with LDL-C from 70 mg/dL to 189 mg/dL without established CVD, but the question of how to treat patients < 40 years remains open. Controversy is high regarding the third group of patients with LDL-C from 70 mg/dL to 189 mg/dL and an estimated 10-year cardiovascular risk $\geq 7.5\%$, due to the use of a risk calculator based on an American cohort of white and Afro-American individuals. Its use has been criticized for overestimating risk by setting an arbitrary threshold of 7.5% and modifying risk if it is between 5% and 7.5%. In contrast, the European guidelines recommend using the SCORE risk charts (European population, including a Spanish population), and the International Atherosclerosis Society position paper 2013¹³ and the National Institute for Health and Care Excellence guideline 2014¹¹ recommend using risk charts based on the native population. Given these recommendations, it is not advisable to use charts based on populations with very different risk levels, as in the case under discussion.

Alternative lipid-lowering drugs (fibrates, ezetimibe, ion-exchange resins, etc) that lack a scientifically proven benefit for cardiovascular prognosis in secondary prevention are relegated to second place in the American guideline, whereas their use is recommended in the European guideline, particularly when a potent statin fails to achieve the recommended lipid target. The use of combination therapy would be consistent with a strategy aimed at achieving strict target levels.

Finally, the American guideline clearly defines the risk factors for the adverse effects of statins and notes that creatine kinase determination should

not be routine except in symptomatic patients or before treatment when there is a risk of myotoxicity. This strategy would avoid unnecessary follow-up visits and, quite possibly, the incorrect discontinuation of drug treatment.¹² Compared with the European guidelines, the American guidelines stress the need for caution regarding the potential side effects of statins, although in practice it is known that the incidence of side effects is very low, as shown by extensive evidence regarding their safety and use. This cautionary note may be due to the American guidelines recommending the increased use of statins, higher potency statins, and higher doses.

SOCIO-ECONOMIC IMPLICATIONS IN SPAIN

The economic assessment of health interventions is considered to be very useful in making decisions on the incorporation of healthcare innovations and optimal resource use. In the current economic crisis, there is an increased need to apply efficiency criteria in the allocation of limited resources. Economic assessment shows that statins are cost-effective compared with nonactive treatment in the secondary prevention of CVD and in primary prevention in high-risk patients, but their cost-effectiveness is less clear as risk decreases.¹⁴ Thus, it is important to determine the economic impact of the drastic change involved in the new treatment strategy recommended in the American guideline.

Available economic assessments provide no evidence that some statins are more cost-effective than others at equipotent doses in primary or secondary prevention. In Spain, the consumption of lipid-lowering drugs increased by 442% between 2000 and 2012 (from 18.9 defined daily doses in 2000 to 102.6 defined daily doses in 2012) and statins accounted for 89.3% of lipid-lowering drug use in 2012 (atorvastatin and simvastatin accounted for 78.2% of this percentage).¹⁵ However, the 26.4% increase in the use of statins between 2009 and 2011 was accompanied by a decrease in costs from 622 million euros to 366 million euros, due to almost all the currently available statins being ge-

neric drugs, thus minimizing the economic impact of their increased use and higher doses.¹⁶

The cost of the lipid-lowering therapy recommended in the guidelines depends on the target population that meets the criteria and on treatment intensity. This treatment intensity is based on the set LDL-C targets, as in the European guideline, or on moderate- to high-intensity therapy, depending on the statin dose, as in the American guideline. Regarding the target population amenable to drug treatment, the European guideline specifically includes the subgroup of patients with kidney failure. It remains unknown which population includes each of the thresholds established with the respective risk charts. In the United States, it is estimated that the application of the new guidelines would lead to 32.8% of the population aged from 40 years to 79 years (44.3% of men and 22.5% women) exceeding the risk level of 7.5%,¹⁷ although the risk charts may overestimate this risk by between 75% and 150%.¹⁸

The application of the new recommendations, using the risk factor profile of the cohort of the NHANES-III (National Health and Nutrition Examination Survey-III) 2005-2010 (3773 participants), extrapolated to the entire United States population aged from 40 years to 75 years (115.4 million people), would increase the number of people eligible for statin treatment from 43.2 million (37.5%) to 56 million (48.6%), and most of this difference (10.4 million of 12.8 million people) would be represented by people without CVD.¹⁹ In the subgroup of patients from 60 years to 75 years (primary prevention), there would be an increase from 30.4% to 87.4% in men and from 21.2% to 53.6% in women. Using data from the Swiss CoLaus Study, which included a sample of 3297 people between 50 years and 75 years, it was estimated that the use of the new American charts would more than double the number of people eligible for lipid-lowering treatment compared with the use of the European charts, and that this difference would be much larger in the 50 years to 60 years old age group.²⁰ If these data are extrapolated to the Swiss population, the application of the American guideline

would increase the annual costs of treatment in cardiovascular prevention by 333.7 million euros.

Finally, the American guideline does not recommend the use of other lipid-lowering treatments, such as ezetimibe or fibrates combined with statins, or recommends their restricted use, whereas the European guideline supports their use to achieve therapeutic targets, despite the level of evidence being suboptimal. This latter circumstance would lead to higher direct treatment costs.

FINAL ANALYSIS AND RECOMMENDATIONS OF THE SPANISH INTERDISCIPLINARY COMMITTEE FOR CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION AND THE SPANISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

The new strategy of the ACC/AHA, based on treatment with high- or moderate intensity statins for 4 well-defined groups of patients, represents a substantial change from the recommendations of the European guidelines and from the previous Adult Treatment Panel-III (focused on specific LDL-C targets depending on the baseline lipid concentrations and cardiovascular risk), which was also based on the results of large randomized clinical trials and meta-analyses conducted during the last 20 years.²¹⁻²³ Nevertheless, it is worth emphasizing that the proposal does not involve large differences in recommendations for patients at high and very high risk. However, it seems clear that their application in clinical practice would lead to overtreatment in primary prevention in moderate- to high-risk patients, particularly among elderly patients, due to the recommendation of systematic drug treatment and the predominance of a high-intensity strategy over a moderate-intensity strategy.²⁴ Paradoxically, these recommendations disregard the available treatment options currently used to help achieve treatment targets.

This paradigm shift may lead to the elimination of laboratory testing and could have a negative impact on patients (perceived decrease in follow-up

and monitoring, reduced medication adherence). It could also negatively impact physicians, who are unaccustomed to treat patients blindly and are used to a well-founded working method based on knowing and applying the clinical practice guidelines and treatment targets that have been widespread and accepted in the scientific community for many years.²⁴ One of the strengths of the European guideline that has contributed the most to its implementation in Spain is the definition of clear objectives according to cardiovascular risk and the prioritization of higher-risk patients on whom to focus the full range of preventive interventions. Indicators based on the achievement of targets have helped to identify the degree of implementation of the guidelines in different contexts via extensive evaluation studies, and to establish strategies to improve the quality of clinical care for specific patients and populations.²⁵ Moreover, measurement of lipid concentrations can serve to indicate therapeutic response, improve treatment adherence, help to promote lifestyle changes, and identify situations in which combination therapy would be indicated.

The current position of the Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Prevention and the Spanish Society of Cardiology (Table 2) reaffirms the recommendations of the European guidelines on dyslipidemia and cardiovascular disease prevention in clinical practice that are currently in force. Both entities provided comments on these guidelines at the time of their publication.^{5,6} The guidelines should be a dynamic instrument, open to new evidence and inputs, and flexible in their application according to changing healthcare environments. It is always positive to analyze changes of focus in other settings, but this should not detract from approaches based on the best available scientific evidence using cost-effectiveness criteria (which is not confined to large randomized clinical trials), and on a consolidated strategy for education, training, knowledge, and the application of the guidelines, which seeks to maintain and improve the health outcomes of our patients and the general population.

CONCLUSIONS

The publication of the ACC/AHA 2013 guideline demonstrates that there are aspects to be clarified regarding the treatment of dyslipidemia and many other points related to overall consensus. The central role of LDL-C in diagnosis and treatment and statin therapy are the 2 aspects on which both guidelines are in undisputed agreement. However, the European 2011 guideline provides better-validated approaches to risk stratification than those proposed by the American guideline which, in addition, would increase the number of people who should receive lipid-lowering therapy. This increase would entail the obvious risk of unnecessary drug therapy in primary prevention, particularly for older people. The treatment goal of the American guideline is that the intensity of statin therapy should be assessed according to individual risk, whereas the European guideline recommends LDL-C targets for each risk category. This change in paradigm could confuse physicians, which would set up a new barrier to the application of the guideline, and also negatively impact patients, which could result in the perception of decreased follow-up and monitoring and reduced medication adherence. Both guidelines have positive aspects but, in general and while questions remain unresolved, the message of the European guideline is more appropriate to the Spanish setting and prevents possible overtreatment in primary prevention.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare having had no conflicts of interest in relation to the preparation and publication of this study.

ACRONYMS

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association • **CVD:** cardiovascular disease • **LDL-C:** low-density lipoprotein cholesterol.

Table 2. Position and Recommendations of the Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology on Dyslipidemia Management

	Position and recommendations	Comment
Patients with clinical CVD (secondary prevention) Other patients at very high risk <ul style="list-style-type: none"> • DM1 or DM2 with ≥ 1 CVRF and/or target organ damage • Severe CKD (GFR < 30 mL/min/1.73 m²) • SCORE $\geq 10\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Continue to recommend LDL-C target: < 70 mg/dL (< 1.8 mmol/L) or a reduction $\geq 50\%$ from baseline • Most patients require higher doses of potent statins; in clinical practice, this recommendation minimizes the differences between the guidelines 	Decreased costs and decreased adverse drug effects in patients with slightly elevated baseline LDL-C levels (relatively common in the Spanish Mediterranean population)
Primary prevention High risk: <ul style="list-style-type: none"> • A single markedly elevated risk factor (familial dyslipidemia, severe hypertension) • DM1 or DM2 without other CVRFs or target organ damage • Moderate CKD (GFR, 30-59 mL/min/1.73 m²) • SCORE $\geq 5\%$ but < 10% 	The recommended treatment target is: <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C < 100 mg/dL (< 2.5 mmol/L) 	Regarding the American guidelines, decreased costs and decreased adverse drug effects. The recommendations of the American guidelines are based on RCT alone without integrating all the available scientific evidence
Moderate risk: SCORE ≥ 1 but < 5% or Low risk: SCORE < 1%	A recommended therapeutic target is: <ul style="list-style-type: none"> • Total cholesterol < 190 mg/dL (< 5 mmol/L) • LDL-C < 115 mg/dL (< 3 mmol/L) 	There is no solid evidence supporting the use of thresholds or cutoff points to define risk categories. The lower the baseline cardiovascular risk the less clear the balance between the risk-benefit and cost-effectiveness of statin therapy
<i>Calculators for estimating cardiovascular risk</i>	In Spain, the use of European SCORE charts for low-risk countries continues to be the recommendation	Risk charts should be based on the local population. The American guidelines include populations with characteristics that markedly differ from Spanish populations
Use of drugs other than statins	Absorption inhibitors, such as ezetimibe or ion-exchange resins, plus statin as combination therapy to achieve LDL-C targets. Hypertriglyceridemia and/or low HDL-C are independent risk factors that should be taken into account. If they persist, intensive lifestyle modification and drugs (fibrates) should be considered. Omega-3 fatty acids are another option to reduce triglycerides	Moderate hypertriglyceridemia is associated with higher cardiovascular risk than severe hypertriglyceridemia (triglycerides > 900 mg/dL), which is a risk factor for pancreatitis that itself requires treatment (fibrates). The results of the IMPROVE-IT study assist in defining the role of combination therapy

CKD: chronic kidney disease; CVD: cardiovascular disease; CVRF: cardiovascular risk factor; GFR: glomerular filtration rate; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; IMPROVE-IT: IMProved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial; RCT: randomized clinical trials; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

BIBLIOGRAPHY

- Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551-8.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. 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.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.
- Anguita M, Alegría E, Barrios V, Casasnovas JA, Escobar C, León M, et al. Comentarios a las guías de práctica clínica sobre manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1090-5.
- Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Álvarez F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, et al. Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las guías europeas de prevención cardiovascular 2012. *Rev Esp Salud Pública*. 2013;87:103-20.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
- Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington: National Academies Press; 2011.
- Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ*. 2002;167:363-4.
- Reiner Z. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:453-64.
- National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modifications of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE guideline. Draft for consultation, February 2014 [cited 2014 Mar 25]. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13637/66552/66552.pdf>
- Civeira F, Ascaso J, Masana L. Should we forget about low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1228-9.
- International Atherosclerosis Society. Informe de la Sociedad Internacional de Aterosclerosis: Recomendaciones generales para el tratamiento de las dislipidemias [cited 2014 Mar 25]. Available at: [http://www.athero.org/download/IASGuidelines_Full Text_SPANISH_20140107.pdf](http://www.athero.org/download/IASGuidelines_Full_Text_SPANISH_20140107.pdf)
- Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-160.
- Informe de utilización de medicamentos U/HLP/V1/17012014. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014 [cited 2014 Mar 25]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf>
- Huerta Caballo A, Molina Ortiz R, Molina Ubeda JJ. Consumo de estatinas en España (2009/2011). *Farmacéuticos Comunitarios*. 2012; 4 Supl 1 [cited 2014 Mar 25]. Available at: <http://www.farmaceticosco>

munitarios.org/journal-article/consumo-estatinas-espana-2009-2011

17. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 (25 Suppl 2):S49–73.
18. Ridker PM, Cook NR. Refining the American guidelines for prevention of cardiovascular disease — Authors' reply. *Lancet*. 2014;383:600.
19. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370:1422–31.
20. Vaucher J, Marques-Vidal P, Preisig M, Waeber G, Volenweider P. Population and economic impact of the 2013 ACC/AHA guidelines compared with European guidelines to prevent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:958–9.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:7–22.
22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
23. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala 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.
24. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35:960–8.
25. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121–37.