

Impacto de las nuevas guías para la indicación de estatinas en un hospital universitario

Impact of the New Guidelines to Prescribe Statins in a University Hospital

WALTER MASSON, EMILIANO ROSSI, SERGIO TERRASA, EZEQUIEL ESPINOSA, MARTÍN FERNÁNDEZ, GUADALUPE ALBACA,
Grupo de Investigación GUIMADIS

RESUMEN

Introducción: De la aplicación de las nuevas guías sobre la indicación de estatinas surge un aumento considerable de su prescripción. No contamos con investigaciones que hayan abordado esta problemática en nuestra región.

Objetivo: Comparar en una población afiliada a un seguro de salud la proporción de sujetos con indicación de estatinas según las guías nuevas (ACC/AHA 2013) versus las antiguas (ATP III) para el manejo del colesterol.

Material y métodos: En una muestra aleatoria simple sin reposición se analizó la proporción de sujetos elegibles para recibir estatinas según ambas guías, extrapolando los hallazgos a toda la población del sistema de salud.

Resultados: Se analizaron 226 pacientes. La indicación de estatinas fue del 35,8% y 52,2% al aplicar las guías ATP III y ACC/AHA 2013, respectivamente. La diferencia fue mayor en las mujeres (18,3%) y en los sujetos > 60 años (27,1%). Aplicar las nuevas guías a toda la población hospitalaria (n = 75.139) implicaría un aumento de 12.323 prescripciones de estatinas.

Conclusión: La utilización de las nuevas guías se asoció con una potencial mayor indicación de estatinas, fundamentalmente en mujeres y en sujetos con mayor edad.

Palabras clave: Colesterol - Estatinas - Puntajes de riesgo - Guías

ABSTRACT

Background: The application of the new guidelines for the use of statins has increased the number of new statin prescriptions; however, there are no investigations on this topic in our region.

Objective: The aim of this study was to compare in a population consisting of members belonging to a healthcare system, the proportion of persons that would be eligible for statin therapy under the new 2013 ACC-AHA guidelines versus the previous ATP III guidelines.

Methods: The ratio of subjects that would be eligible for statin therapy under both guidelines was analyzed in a simple random sample without replacement, and the results were extrapolated to the entire population of the healthcare system.

Results: A total of 226 patients were analyzed. Applying the ATP-III and the 2013 ACC/AHA guidelines, 35.8% and 52.2% of the population was eligible for statin therapy, respectively. The difference was higher in women (18.3%) and in subjects >60 years (27.1%). Applying the new guidelines to the entire hospital population (n=75,139) would imply an increase of 12,323 statin prescriptions.

Conclusion: The application of the new guidelines was associated with greater potential prescription of statins, particularly among women and older subjects.

Key words: Cholesterol - Statins - Risk Scores - Guidelines

Abreviaturas

ACC	American College of Cardiology	ATP III	Adult Treatment Panel III
AHA	American Heart Association	C-LDL	Colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad

INTRODUCCIÓN

La herramienta para predecir el riesgo cardiovascular más difundida en nuestro país es el puntaje de Framingham, recomendado por el tercer informe del panel de expertos del National Cholesterol Education Program [Adult Treatment Panel III (ATP III)]. (1)

A fines de 2013 se publicaron y difundieron las nuevas guías del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) que establecen nuevas recomendaciones para el manejo del colesterol. (2) Estas emplean un nuevo puntaje de riesgo y, en líneas generales, utilizan un umbral más bajo para la prescripción de estatinas que las guías anteriores. Una reciente

REV ARGENT CARDIOL 2017;85:257-261. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v85.i3.9794>

Recibido: 11/01/2017 - Aceptado: 02/03/2017

Dirección para separatas: Dr. Walter Masson - Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires - (C1181ACH) Perón 4190 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - e-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

investigación norteamericana mostró que al aplicar las nuevas guías en vez del ATP III aumentaba considerablemente el número de prescripciones de estatinas. (3) No contamos con investigaciones que hayan abordado esta problemática en nuestra región.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) comparar en una muestra de una población perteneciente al sistema de salud de un Hospital Universitario la proporción de afiliados que tendrían indicación de estatinas si se aplicaran las nuevas (ACC/AHA 2013) y las antiguas guías (ATP III) y 2) extrapolar dichos hallazgos a toda la población del sistema de salud, analizando el impacto de aplicar las recomendaciones establecidas por ambas guías.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal al 31 de diciembre de 2014, describiendo la proporción de afiliados de un Seguro de Salud de un Hospital Universitario con criterios de indicación de estatinas según cada guía de tratamiento. Se incluyeron sujetos de entre 40 y 75 años (edad que permite estimar los puntajes recomendados por ambas guías), excluyendo a los individuos con triglicéridos > 400 mg/dl [distorsionaría el valor de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) calculado y, como consecuencia, la indicación de estatinas].

Se realizó un muestreo aleatorio simple sin reposición. Se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos, de las que se obtuvo información de sus antecedentes, factores de riesgo cardiovascular y la medicación recibida durante el último año.

Procurando contar con un poder del 80% (error beta 0,2) y un error alfa de 0,05 para detectar una diferencia absoluta $\geq 15\%$ entre la proporción de afiliados candidatos a recibir estatinas según las guías nuevas respecto de las antiguas, estimamos una muestra de 174 afiliados. (3) Asumiendo información incompleta en algunos de los individuos aleatorizados, solicitamos una muestra un 20% mayor. En caso de datos faltantes se realizó un contacto telefónico con el paciente.

Se consideraron diferentes criterios para determinar si los individuos eran pasibles de recibir estatinas: 1) Para la guía ATP III: a) Enfermedad cardiovascular previa y C-LDL ≥ 100 mg/dl; b) C-LDL ≥ 190 mg/dl; c) Diabetes y un C-LDL ≥ 100 mg/dl; d) Puntaje de Framingham $\geq 20\%$ y C-LDL ≥ 100 mg/dl; puntaje de Framingham entre 10% y 20% con un nivel de C-LDL ≥ 130 mg/dl y dos factores de riesgo adicionales [tabaquismo, hipertensión, colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) < 40 mg/dl, antecedentes hereditarios de enfermedad coronaria precoz, edad (≥ 45 años en hombres y ≥ 55 en mujeres)]; puntaje de Framingham < 10% con un nivel de C-LDL > 160 mg/dl y dos factores de riesgo adicionales. 2) Para la Guía ACC/AHA 2013: a) Enfermedad cardiovascular; b) C-LDL ≥ 190 mg/dl; c) Diabetes y C-LDL ≥ 70 mg/dl; d) Riesgo estimado por el nuevo puntaje de riesgo cardiovascular $\geq 7,5\%$ a los 10 años y C-LDL ≥ 70 mg/dl. Los pacientes que ya estaban recibiendo estatinas, tal como se consideró en estudios previos, se contabilizaron como sujetos con indicación apropiada por ambas guías. (3)

Análisis estadístico

Se analizó la concordancia entre ambas guías utilizando el índice kappa de Cohen y para la representación gráfica, el

gráfico de Bland-Altman. Se definió significación estadística un valor de $p < 0,01$ (pruebas de dos colas).

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.

RESULTADOS

Se analizaron las historias clínicas de 226 pacientes (edad media 60,3 años, 60,6% mujeres). El 5,8% y el 9,3% de la muestra tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes, respectivamente, mientras que el 5,3% mostró un nivel muy elevado de C-LDL (> 190 mg/dl). El 36,1% de la población recibía estatinas. La mediana del puntaje de Framingham fue del 3% (intervalo intercuartil 2-7), mientras que la mediana del nuevo puntaje fue del 5% (intervalo intercuartil 1,9-10,5).

Aplicando el ATP III y las guías ACC/AHA 2013, el 35,8% y 52,2% de la población tuvo indicación de recibir estatinas, respectivamente (diferencia 16,4%). La concordancia entre ambas guías en seleccionar a la población con indicación de estatinas fue moderada (kappa 0,57). Solo 6 de los 81 pacientes con indicación de estatinas según el ATP III no deberían recibir dichos fármacos aplicando las nuevas guías. Por otro lado, de los 118 sujetos que tendrían que recibir estatinas con las nuevas recomendaciones, 43 no las recibirían aplicando el ATP III. Asimismo, si consideramos solamente a los individuos a los cuales aplicaba calcular el porcentaje de riesgo para determinar si deberían recibir o no estatinas, la concordancia entre ambas estrategias también fue moderada (Figura 1).

Al observar los pacientes en prevención secundaria, el 84% estaban tratados con estatinas. En prevención primaria, la proporción de sujetos elegidos para tratamiento con estatinas según el riesgo estimado fue mayor aplicando las guías ACC/AHA 2013. Los motivos por los cuales se indicó estatinas en prevención primaria según ambas guías se muestran en la Figura 2.

En los hombres, el 46,1% y el 59,6% de los pacientes tenían indicación de estatinas según el ATP III y las guías ACC/AHA 2013, respectivamente (diferencia 13,5%). Por otro lado, en las mujeres, el 29,2% y el 47,5% de la población tuvo indicación de estatinas según ambas recomendaciones (diferencia 18,3%). La concordancia entre las dos guías fue moderada en ambos sexos (mujeres: kappa 0,54; hombres: kappa 0,60).

En los sujetos > 60 años, el 51,9% y el 79% de los pacientes tenían indicación de estatinas según el ATP III y las guías ACC/AHA 2013, respectivamente (diferencia 27,1%). En la población ≤ 60 años, el 12,9% y el 14,0% de la población tuvo indicación de estatinas según ambas recomendaciones (diferencia 1,1%). La concordancia entre las dos guías fue discreta en los sujetos > 60 años (kappa 0,35) y sustancial en los pacientes ≤ 60 años (kappa 0,68).

El Seguro de Salud contaba con 75.139 afiliados de entre 40 y 75 años (44.819 mujeres y 30.320 hombres).

Fig. 1. Gráfico de Bland-Altman. Concordancia entre el puntaje de Framingham (ATP III) y el puntaje propuesto por las guías ACC/AHA 2013 en una muestra de los afiliados a un Seguro de Salud de un Hospital Universitario de Buenos Aires. La línea sólida muestra la diferencia promedio entre ambos puntajes (2%) y las líneas punteadas, los límites de acuerdo del 95% (-5% a +9%).

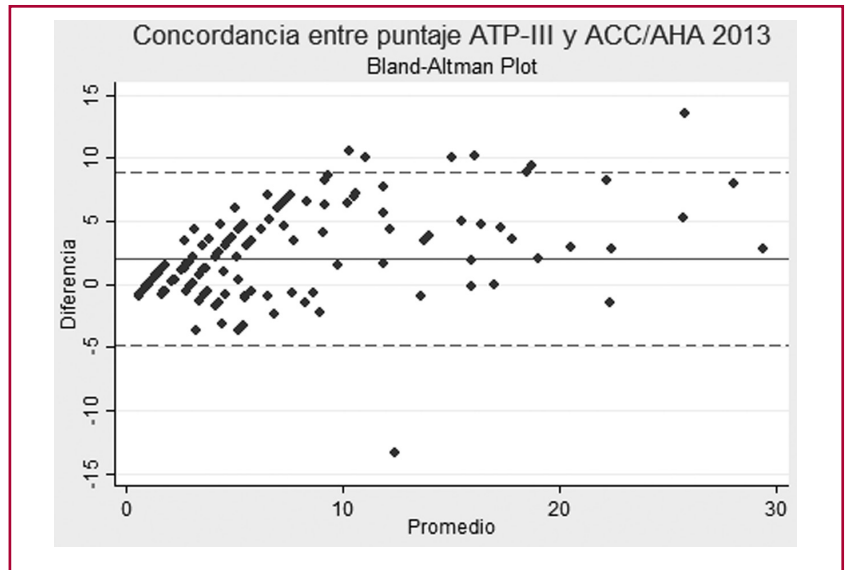
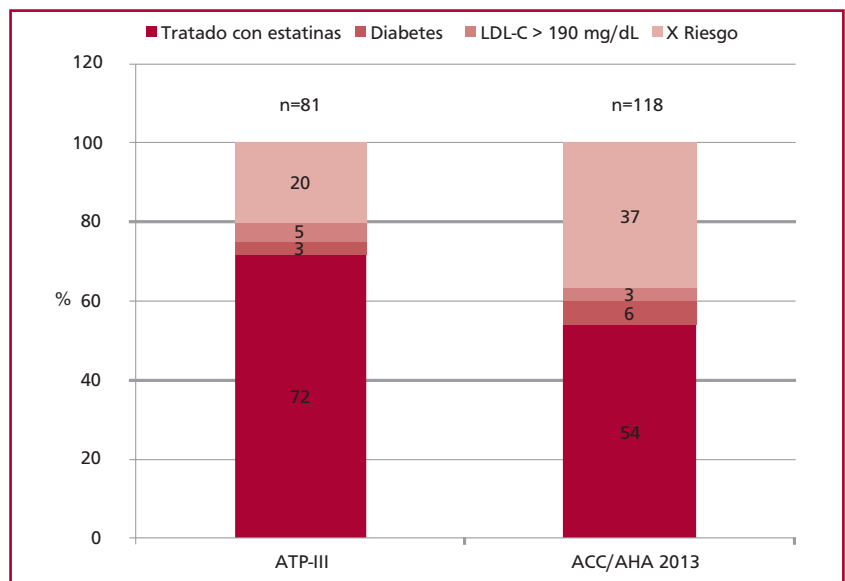


Fig. 2. Proporción de los diferentes motivos de "indicación absoluta de estatinas" luego de aplicar ambas guías a una muestra de afiliados a un Seguro de Salud de un Hospital Universitario de Buenos Aires.



Si extrapolamos los hallazgos de la muestra obtenida en forma aleatoria a dicho universo, la prescripción de estatinas estaría indicada en 26.900 y 39.223 sujetos al utilizar las guías ATP III y ACC/AHA 2013, respectivamente, lo cual representa un aumento de 12.474 prescripciones (Figura 3).

DISCUSIÓN

El hallazgo principal de nuestro estudio fue que al aplicar las nuevas guías para el manejo del colesterol en vez de las guías tradicionales, la indicación de estatinas aumentó aproximadamente un 46%.

Del mismo modo, Pencina y colaboradores evaluaron en una muestra de 3.773 sujetos el impacto de aplicar

ambas guías sobre la indicación de estatinas. (3) Su observación arrojó resultados similares a nuestra investigación: la proporción de individuos que recibía o que debería recibir estatinas pasaba del 42% al 56,6% (37,5% al 48,6% en los que no recibían previamente estatinas) cuando aplicábamos las nuevas guías *versus* las recomendaciones tradicionales.

En nuestro medio, un trabajo reciente mostró que la concordancia entre varios puntajes de riesgo fue pobre y que la indicación de estatinas variaba considerablemente según la herramienta aplicada. Interessantemente, la indicación de estatinas fue mayor al aplicar el puntaje ACC/AHA 2013. (4)

Del mismo modo, Ray y colaboradores evaluaron el impacto de aplicar las nuevas guías en una cohorte

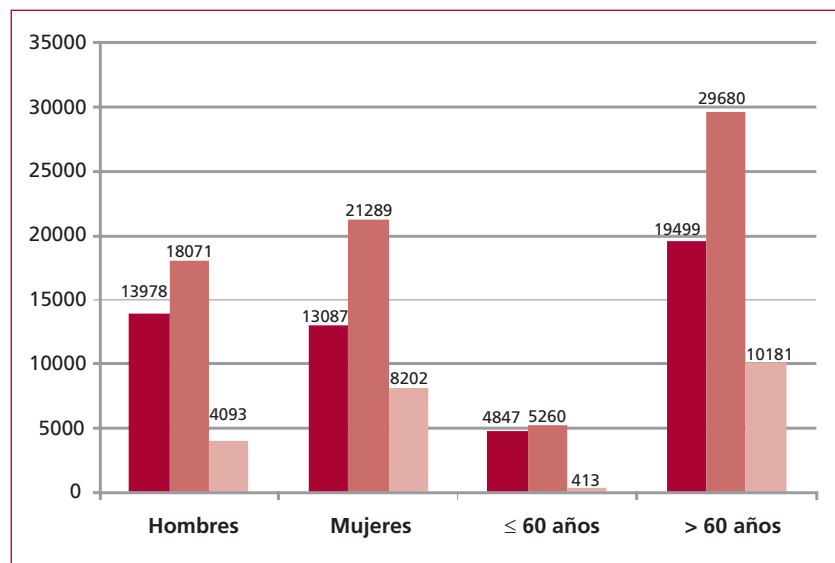


Fig. 3. Análisis exploratorio sobre la proyección de los resultados a la población total de entre 40 y 75 años de afiliados a un Seguro de Salud de un Hospital Universitario de Buenos Aires, según el sexo y el grupo etario. Los resultados expresan el número de pacientes con indicación de estatinas.

Europea, llegando a la conclusión de que al aplicar las nuevas directrices el 65% de la población adulta podría ser elegible para recibir estatinas. (5)

En nuestro trabajo, y coincidiendo con el trabajo de Pencina y colaboradores anteriormente citado, (3) el mayor impacto de aplicar las nuevas guías sobre la indicación de estatinas se observó en los mayores de 60 años. Mientras que en los jóvenes aumentó el 8,5% la indicación de estatinas, en los sujetos de entre 60 y 75 años dicha indicación aumentó el 52%.

Un frecuente cuestionamiento hacia las nuevas guías recae sobre el nuevo puntaje de riesgo y su capacidad predictiva. (6) La aplicación del nuevo puntaje podría sobrestimar el riesgo en la población, mostrando un problema de calibración y discriminación. (7) Dos estudios recientemente publicados confirmaron que las nuevas guías sobrestiman el riesgo en prevención primaria. (8, 9) Dicha limitación podría generar una sobreindicación de fármacos hipolipemiantes.

Los hallazgos de nuestro trabajo enfatizan la problemática en los sujetos con mayor edad cronológica. La edad por sí sola domina la calculadora de riesgo, y el umbral de riesgo del 7,5% es superado fácilmente. (10) Por otra parte, una puntuación de riesgo dominada por la edad cronológica favorece el tratamiento tardío, hecho que dificulta la prevención precoz de la aterosclerosis.

Finalmente, no cuestionamos el extraordinario beneficio y la innumerable evidencia que respalda el uso de estatinas, sino las herramientas que utilizamos para seleccionar a los sujetos que podrían tener beneficio al recibirlos.

CONCLUSIÓN

La utilización de las nuevas guías ACC/AHA 2013 se asoció con una potencial mayor indicación de estatinas, fundamentalmente en los sujetos con mayor edad y en las mujeres.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

Grupo de investigación GUIMADIS: Walter Masson, Emiliano Rossi, Sergio Terrasa, Ezequiel Espinosa, Martín Fernández, Guadalupe Albaca, María N. Brogger, José Alfie, José Navarro Estrada, Arturo Cagide.

BIBLIOGRAFÍA

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97. <http://doi.org/d39kqv>
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934. <http://doi.org/f2skw5>
- 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. <http://doi.org/vck>
- Masson W, Lobo M, Huerín M, Molinero G, Manente D, Pángaro M, et al. Estratificación del riesgo cardiovascular con diferentes

puntajes de riesgo en prevención primaria y sus implicaciones en la indicación de estatinas. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:480-6. <http://doi.org/bc4r>

5. Ray KK, Kastelein JJ, Matthijs Boekholdt S, 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. <http://doi.org/f5x9tf>

6. Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SP, Urbina EM. Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:196-206. <http://doi.org/f2sxd5>

7. De Filippis AP, Young R, Carrubba CJ, McEvoy JW, Budoff MJ,

Blumenthal RS. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med* 2015;162:266-75. <http://doi.org/f6286q>

8. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013;382:1762-5. <http://doi.org/f2n38p>

9. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, Lo JC, Jaffe MG, Sung SH, et al. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2118-30. <http://doi.org/f8jrgg>

10. Botet JP, Chillarón JJ, Benaiges D, Flores Le-Roux JA. Las guías estadounidenses de dislipemia. Fortalezas y debilidades. *Rev Esp Cardiol Supl* 2015;15(A):18-21.