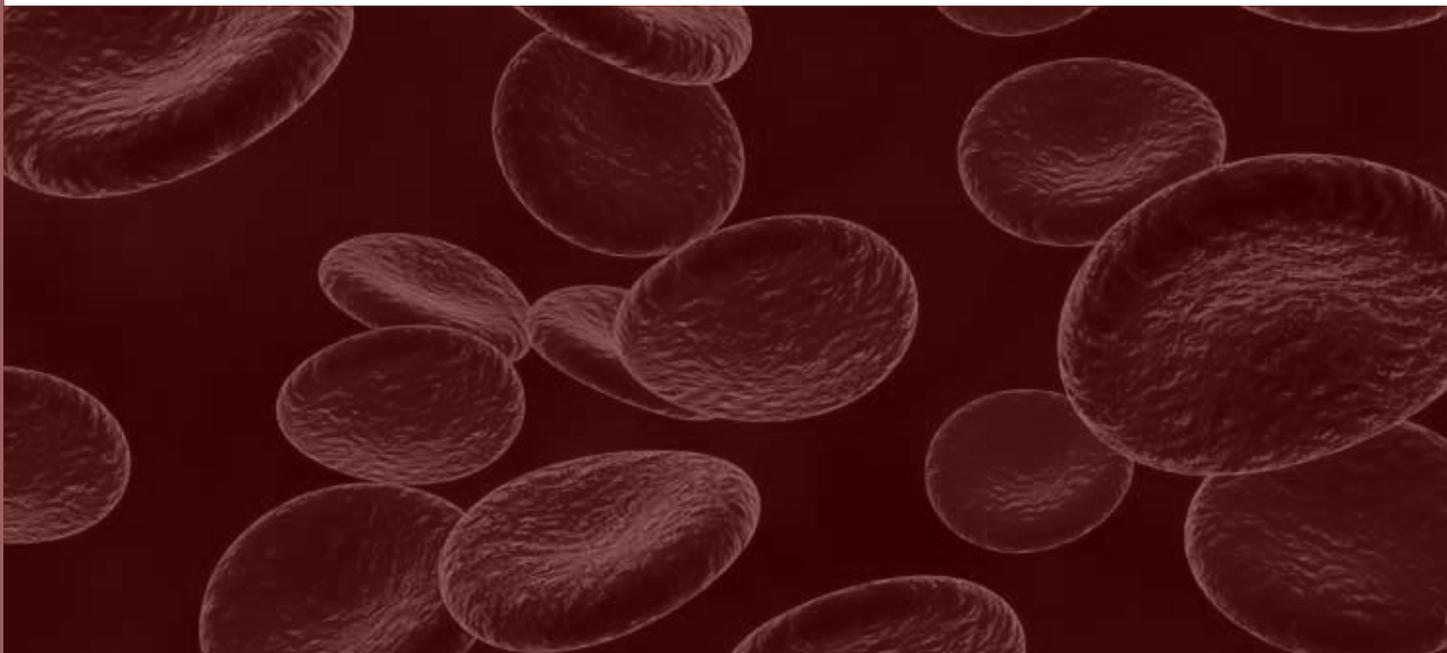


# SALUD CARDIOVASCULAR



## LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:  
**Lorenzo Fácila Rubio**



# SUMARIO

## ■ ACTUALIZACIÓN, **Nuevas guías-nuevos objetivos,**

2 ■

por **Lorenzo Fácila Rubio.**

Las sociedades científicas en general intentan protocolizar el manejo del control de factores de riesgo y, más concretamente, el manejo de la dislipemia. Las nuevas guías publicadas recientemente por la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) sustituyen a las anteriores publicadas en 2016 con varias novedades: algunas de ellas muy importantes. Este artículo pretende resumir cuáles son estas novedades y las posibles implicaciones en la práctica médica diaria.

## ■ PUESTA AL DÍA

9 ■

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector que revisan diferentes aspectos relacionados con los lípidos y el riesgo cardiovascular: cuáles son los efectos cardiovasculares de discontinuar el tratamiento con estatinas en prevención primaria en pacientes mayores de 75 años, reducción de los niveles de lipoproteína oxidada con estatinas de forma previa a un ictus isquémico agudo asociado a fibrilación auricular y, por último, cuáles son las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología para mejorar el control lipídico.

## ■ EN EL PUNTO DE MIRA

14 ■

Análisis infográfico de: Mortensen MB, Nordestgaard BG. Statin Use in Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease According to 5 Major Guidelines for Sensitivity, Specificity, and Number Needed to Treat. *JAMA Cardiol.* 2019; doi: 10.1001/jamacardio.2019.3665.

## ■ ENTREVISTA, **Prof. Jesús Millán Núñez-Cortés**

16 ■

El Prof. Jesús Millán Núñez-Cortés, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón nos da su opinión sobre las nuevas guías de la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* para el manejo de las dislipemias.

## COMITÉ CIENTÍFICO

**Lorenzo Fácila Rubio**

Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.

## NUEVAS GUÍAS-NUEVOS OBJETIVOS

**Lorenzo Fácil Rubio**

Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.  
Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.

---

### ■ INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular (ECV) de origen aterotrombótico que han ocurrido en los últimos años, sigue habiendo una alta incidencia de recurrencias isquémicas<sup>1</sup>. Ello se debe, entre otros motivos, a la actual situación de falta de control de los factores de riesgo cardiovascular (CV)<sup>2</sup>, entre los que la hipercolesterolemia tiene una gran relevancia<sup>3</sup>. Una amplia base de evidencias ha demostrado que el exceso de colesterol en sangre —y sobre todo del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y al conjunto de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (ApoB)— son una causa fundamental<sup>4</sup> y su disminución con fármacos hipolipemiantes tiene una alta eficacia para prevenir tanto los primeros episodios de ECV como las recurrencias isquémicas<sup>5</sup>.

Por ello, las sociedades científicas en general intentan implicarse en esta patología mediante la protocolización del manejo del control de factores de riesgo y, más concretamente, en el manejo de la dislipemia. Las nuevas guías publicadas recientemente por la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)*<sup>6</sup> sustituyen a las anteriores publicadas en 2016<sup>7</sup> con varias novedades: algunas de ellas muy importantes.

### ■ NOVEDADES EN PREVENCIÓN Y EVALUACIÓN DE RIESGO

En cuanto a las recomendaciones de prevención CV, se mantiene el interés tanto a nivel poblacional (mediante la promoción de hábitos de vida saludables)

como a nivel individual (mediante el control de los factores de riesgo CV y, muy especialmente, del cLDL).

Para la evaluación de riesgo CV, se sigue recomendando la escala *Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)* aunque presenta las limitaciones de que no es aplicable en menores de 40 años y tiene mucha importancia la edad. Como novedades cabe destacar que se realiza un llamamiento al juicio clínico para evitar el sobretratamiento en edad avanzada, no usar cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) > 90 mg/dL en el cálculo del riesgo por SCORE y la inclusión del hígado graso no alcohólico como factor que incrementa el riesgo. Además, se promulga el uso de las pruebas de imagen (calcio coronario<sup>8</sup>, ecografía carotídea o femoral y angiotomografía computarizada) para la reclasificación de sujetos de riesgo intermedio.

En cuanto a las categorías de riesgo CV, se incluyen novedades que afectan a la población con diabetes y con hipercolesterolemia familiar (HF). Es destacable la importancia de la determinación de lipoproteína (a) —Lp(a)— al menos una vez en la vida, sobre todo para la reclasificación en riesgo moderado.

En cuanto a la teoría lipídica, se ve reforzada en estas nuevas guías al defender el papel causal de las lipoproteínas que contienen ApoB (LDL, lipoproteínas de muy baja densidad y sus remanentes) en el desarrollo y progresión de la ECV<sup>4</sup>, por lo que es mandatorio la medición de cLDL (con o sin ayuno), colesterol total y cHDL, así como de triglicéridos. No se comenta la utilidad de los cocientes lipoproteicos y se mantienen las recomendaciones sobre el valor del colesterol no-HDL y ApoB para la evaluación de riesgo; particularmente en población con hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad y cLDL muy bajo.

## ■ NOVEDADES EN OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Las novedades más importantes de estas guías han sido los cambios en los objetivos terapéuticos. En casi todas las categorías de riesgo (excepto en los pacientes con un riesgo CV bajo), los niveles de cLDL —que sigue siendo el objetivo principal en el tratamiento de los pacientes con dislipemia— se han vuelto más estrictos que en las guías de 2016<sup>7</sup> (**TABLA 1**).

Ahora el objetivo de cLDL para los pacientes con muy alto riesgo es una reducción del 50% de las cifras iniciales y un cLDL objetivo < 55 mg/dL (antes 70); para los de alto riesgo < 70 mg/dL (antes 100), y para los de riesgo moderado < 100 mg/dL (antes 110).

Estas recomendaciones emanan no solo de los resultados de los ensayos clínicos, sino también de otro tipo de estudios; reconociendo como principal limitación que la mayoría de ellos no tenían un objetivo concreto de cifras de cLDL. Los resultados y objetivos se derivan del hecho de que si una estrategia conseguía un cLDL con el tratamiento hipolipemiante (no solo con las estatinas), ello se asociaba con un descenso en los eventos. Sin embargo, las evidencias son lo suficientemente fuertes para poder afirmar que el cLDL es un factor causal —cuanto más bajo mejor y cuanto antes se consiga, también mucho mejor— y que los objetivos propuestos son seguros y no se asocian con un aumento en el riesgo de efectos secundarios<sup>9</sup>. Estas guías también proponen la reducción del colesterol no-HDL como objetivo secundario a unas cifras más bajas que las que se incluyen en las guías de 2016.

Si los objetivos de las guías de 2016 (según datos del EUROASPIRE) no se consiguen en apenas el 30% de los pacientes en Europa<sup>2</sup>, cabe esperar que para obtener estos objetivos terapéuticos de las nuevas guías va a ser nece-

sario intensificar el tratamiento hipolipemiante (estatinas de alta potencia: rosuvastatina y atorvastatina) y darle importancia a las combinaciones con ezetimiba y a los *no tan nuevos* inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kesina tipo 9 (iPCSK9). No obstante, estos últimos tienen dificultades para su financiación. Para facilitar la consecución de los objetivos en prevención secundaria, la Sociedad Española de Cardiología ha propuesto recientemente unos algoritmos prácticos en los que se indican los cambios terapéuticos que hay que realizar según las características clínicas del paciente (síndrome coronario agudo o crónico), el tratamiento hipolipemiante que esté tomando y el cLDL del paciente en el momento de ser atendido<sup>10</sup> (**TABLA 2, FIGURA 1**).

Como diferencia entre estas guías ESC 2019 y las de otras sociedades, no se ha incluido la categoría de riesgo extremo. No obstante, es un tema de nomenclatura; pues el objetivo a alcanzar en los pacientes de riesgo máximo de estas guías (alto riesgo) se asemeja a las categorías de riesgo extremo del resto de guías.

Dentro de esta categoría de máximo riesgo, una de las críticas es que no se distingue a un paciente con eventos vasculares recurrentes frente al que solo ha tenido un evento o frente a un paciente con varias áreas afectadas (síndrome coronario agudo y enfermedad arterial periférica o accidente cerebrovascular). Tampoco se ha incluido en alto riesgo a los pacientes con eventos antes de los 55 años en los varones y 65 en las mujeres, sino que lo consideran solo modificador de riesgo y tampoco se diferencia el control lipídico en mujeres y varones. Sí se ha definido una nueva circunstancia clínica, el síndrome coronario agudo recidivante (antes de 2 años) a pesar de tratamiento, por lo que se sugiere un objetivo terapéutico de menos de 40 mg/dL en este grupo, con una evidencia científica menor.

**Tabla 1.** Comparación de las guías de los objetivos de cLDL

Riesgo	Guías de 2016 <sup>7</sup>	GR	Guías de 2019 <sup>6</sup>	GR
Muy elevado	< 70 mg/dL o una reducción ≥ 50% si cLDL 70-135 mg/dL	IB	Reducción ≥ 50% y < 55 mg/dL	Prevención secundaria: IA Prevención primaria sin HF: IC Prevención primaria con HF: IIaC
Elevado	< 100 mg/dL o una reducción ≥ 50% si cLDL 100-200 mg/dL	IB	Reducción ≥ 50% y < 70 mg/dL	IA
Moderado	< 115 mg/dL	IIaC	< 100 mg/dL	IIaA
Bajo	< 115 mg/dL	IIaC	< 116 mg/dL	IIbA

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GR: grado de recomendación; HF: hipercolesterolemia familiar.

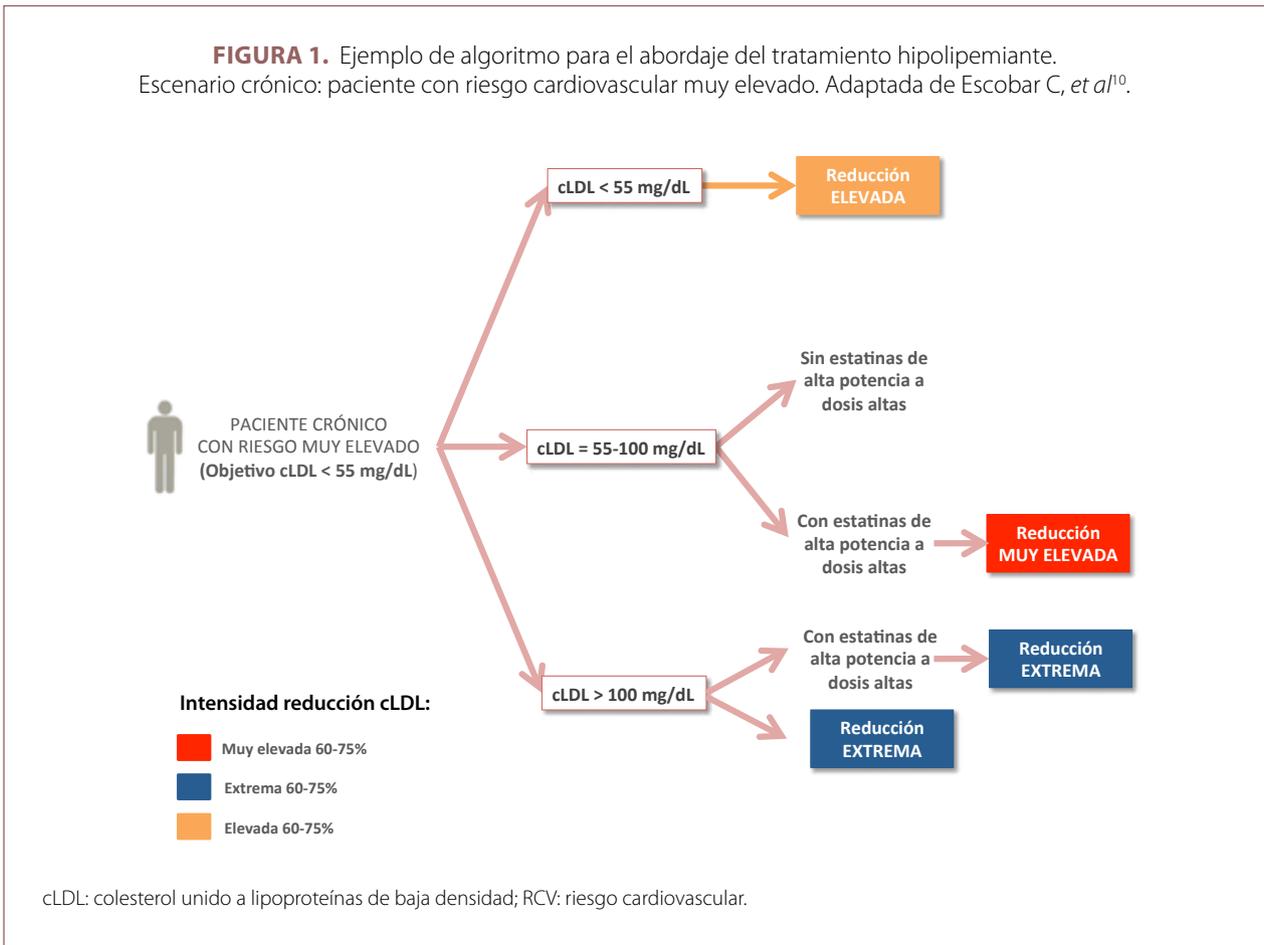
**Tabla 2.** Clasificación de la terapia hipolipemiante según su eficacia terapéutica para reducir el cLDL

Intensidad de la reducción de cLDL	Alternativas terapéuticas
Reducción extrema (> 75%)	Añadir al tratamiento hipolipemiante de base iPCSK9 a dosis máximas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolocumab 140 mg</li> <li>• Alirocumab 150 mg</li> </ul>
Reducción muy elevada (60-75%)	Estatinas potentes + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina 40-80 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Rosuvastatina 10-40 mg + ezetimiba 10 mg</li> </ul>
Reducción elevada (50-59%)	Estatina de alta potencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina 40*-80 mg</li> <li>• Rosuvastatina 20-40 mg</li> </ul> Estatina de potencia intermedia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pravastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Fluvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pitavastatina 2-4 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Atorvastatina 10-20 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg</li> </ul>
Reducción moderada (30-49%)	Estatina de potencia intermedia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina 10-20 mg</li> <li>• Rosuvastatina 5-10 mg</li> <li>• Simvastatina 20-40 mg</li> <li>• Pravastatina 40 mg</li> <li>• Lovastatina 40 mg</li> <li>• Pitavastatina 2-4 mg</li> <li>• Fluvastatina XL 80 mg</li> </ul> Estatina de baja potencia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pravastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Fluvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pitavastatina 1 mg + ezetimiba 10 mg</li> </ul>

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kesina tipo 9.

\*Evidencia a partir del ensayo clínico IDEAL (Pedersen TR, et al. JAMA. 2005;294:2437-45). Este estudio comparaba la eficacia de simvastatina 20 mg frente a atorvastatina 80 mg en pacientes en prevención secundaria. A los pacientes que no toleraban la dosis de 80 mg se les indicaba la dosis de 40 mg. Al final del estudio el 13% de los pacientes en tratamiento con atorvastatina utilizaban la dosis de 40 mg.

**FIGURA 1.** Ejemplo de algoritmo para el abordaje del tratamiento hipolipemiante. Escenario crónico: paciente con riesgo cardiovascular muy elevado. Adaptada de Escobar C, *et al*<sup>10</sup>.



## HERRAMIENTAS PARA EL CONTROL DE LA DISLIPEMIA

En estas guías de nuevo se hace hincapié en las medidas de estilo de vida como paso fundamental para la reducción de riesgo y las estatinas se consideran la piedra angular del tratamiento. También se comenta la utilidad de ezetimiba, los iPCSK9 y, en menor medida, los fibratos y los ácidos grasos N-3.

### Estilo de vida

Las medidas de estilo de vida son fundamentales y sobre todo las políticas preventivas sociales, ya que en la actualidad hay más de 85 millones de personas en Europa que padecen ECV. Algunos hábitos de vida, sobre todo los relacionados con la dieta, son claves para la prevención o

mejora de la ECV a través de su acción sobre los factores de riesgo; como las concentraciones plasmáticas de lípidos, la presión arterial o el nivel de glucosa.

En general, hay problemas para evaluar el impacto de un solo factor dietético; es decir, es muy difícil desligar el efecto de un factor dietético del global del alimento. De hecho, en los últimos años la investigación nutricional se ha centrado en estudiar patrones dietéticos y alimentos completos en lugar de nutrientes individuales.

Es importante recordar que un mayor consumo de frutas, pescado, aceites vegetales, vegetales sin almidón, nueces, legumbres, yogur y granos integrales mejora la incidencia de ECV, junto con un menor consumo de carnes rojas (sobre todo procesadas), alimentos ricos en hidratos de carbono refinados y sal. El estudio PREDIMED<sup>11</sup> sigue siendo la piedra angular de la efectividad de la dieta mediterránea, suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces para reducir los eventos CV en la prevención primaria y secundaria. En las guías se especifican los

alimentos que pueden mejorar el perfil lipídico, con alimentos preferidos, a usar con moderación u ocasionales; sin embargo, los frutos secos no se recomiendan de forma diaria.

En general existen pocos cambios en el apartado de las intervenciones sobre el estilo de vida para reducir la concentración de lípidos; no obstante, la mayor diferencia aparece en los cambios en el estilo de vida para disminuir los niveles de triglicéridos, al descender el efecto de la reducción del exceso de peso, de > 10% (+++) a < 5 (+)<sup>8</sup> manteniéndose el del ejercicio físico (++) y el evitar el completamente el consumo de alcohol en las personas con hipertrigliceridemia.

Los fitosteroles, la levadura roja de arroz y la berberina se recomiendan para la reducción de los niveles de lípidos, pero se recuerda que no hay suficiente evidencia en ensayos clínicos de duración suficiente como para considerarlos relevantes.

## Estatinas

En las nuevas guías se hace énfasis en que las estatinas son capaces de reducir hasta un 50% las cifras de cLDL y que pueden combinarse con otros hipolipemiantes. También pueden disminuir un 10-20% los triglicéridos, aumentar un 1-10% el cHDL y han demostrado *in vitro* tener un efecto antiinflamatorio y antioxidante, aunque los efectos pleiotrópicos no han podido ser demostrados en clínica. Por el contrario, producen una escasa modificación de los niveles de Lp(a).

Como ya se sabe, las estatinas reducen la morbimortalidad (por cada 1 mmol/L [40 mg/dL] de cLDL se produce una reducción del 22% en eventos CV mayores; del 23% en eventos coronarios; del 20% en muerte coronaria; del 17% en ictus, y del 10% en mortalidad total a 5 años), siendo los más relevantes en el primer año. Asimismo, parece haber un efecto de clase y su elección depende del porcentaje de reducción planteado en función del riesgo basal de cada paciente. Como limitaciones, destaca la falta de demostración de un claro beneficio en pacientes en hemodiálisis o que presentan insuficiencia cardíaca.

Se incide en que la miopatía es el efecto secundario más relevante y la rabdomiólisis el más grave: si la creatinofosfocinasa (CPK) se sitúa por debajo de 10 veces el límite superior de la normalidad y el paciente no tiene síntomas, se puede continuar el uso de estatinas; si es inferior a 10 veces pero tiene síntomas, se deben interrumpir o bajar la dosis, y por encima de 10 se debe interrumpir y medir la CPK cada 2 semanas. En estas guías distinguen por primera vez la miopatía de los síntomas musculares asociados al uso

de estatinas y se refieren al efecto nocebo de las estatinas en estudios observacionales. Estas nuevas guías destacan que su empleo no se asocia a la aparición de proteinuria, cáncer, demencia o fibrilación auricular; no tienen efectos concluyentes sobre el Alzheimer y el beneficio de la reducción de riesgo CV global compensaría el posible aumento de la presencia de diabetes. En cuanto a las interacciones, señalan que pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina no tienen metabolismo hepático mediado por el citocromo P y que las estatinas no deben combinarse con gemfibrozil por el riesgo de miopatía.

## Inhibidores de la absorción de colesterol

En este apartado se repasan los mecanismos de acción, eficacia, efecto sobre la morbimortalidad y efectos adversos de ezetimiba. Se hace hincapié en la eficacia sinérgica con estatinas, con los secuestradores biliares y, lo más reciente, con iPCSK9. En cuanto a sus indicaciones, ezetimiba escala posiciones y en muchas ocasiones está indicada como clase I cuando con estatinas a la dosis máxima tolerada no se alcanza el objetivo, a diferencia de las guías de 2016. Quizás, y después de tantos años sin moléculas nuevas ni futuras, el apartado se debería llamar ezetimiba, más que inhibidores de la absorción, puesto que constituye el único representante de su grupo.

## Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kesina tipo 9

Los iPCSK9 han demostrado reducción de los eventos CV en pacientes con alto/muy alto riesgo<sup>12,13</sup>. Son fármacos muy efectivos en la reducción del cLDL (60%) y se han mostrado capaces de modificar también la Lp(a), aunque el mecanismo y el efecto de su reducción se desconocen. En prevención secundaria o HF de muy alto riesgo que no alcanzan objetivos tras estatinas a altas dosis y ezetimiba han pasado a tener nivel de recomendación I. Este es el aspecto más positivo, que en la guía previa aparecía como IIb. En las guías americanas del 2018 también lo contemplan en enfermedad arterial coronaria, pero no en HF. Sin embargo, dado el precio del tratamiento, solo se considera en casos de muy alto riesgo. Actualmente en España solo se financia en pacientes con cLDL > 100 mg/dL. A raíz de estas guías, la financiación debería ampliarse; ya que los pacientes de muy alto riesgo con valores de cLDL entre 55 y 100 presentan un riesgo residual inasumible. Por tanto, los iPCSK9 son unos de los fármacos que más ha aportado desde las

anteriores guías, pasando a tener un nivel de recomendación I en los pacientes de muy alto riesgo, tras tratamiento con estatinas y ezetimiba.

### Fibratos

En estas nuevas guías se hace referencia al estudio PROMINENT en dislipemia diabética con pemafibrato, un nuevo modulador selectivo de los receptores alfa activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR- $\alpha$ )<sup>14</sup>. Por otra parte, se sigue poniendo en cuestión el beneficio CV de los fibratos, a pesar de que los 6 estudios ya publicados reflejan una reducción del riesgo CV proporcional al descenso del colesterol no-HDL. Sin embargo, se resta importancia a los efectos secundarios de los fibratos, destacando el riesgo de miopatía y dedicando menos espacio a la relevancia del incremento de la creatinina sérica y de los niveles de homocisteína. Los fibratos continúan siendo fármacos ampliamente utilizados en España en la dislipemia mixta, especialmente el fenofibrato, en asociación con estatinas.

### Ácidos grasos N-3

Destaca en este apartado la inclusión de un comentario referido a la eficacia de los ácidos grasos omega 3 en la reducción de los niveles de triglicéridos como resultado del estudio EVOLVE-II<sup>15</sup>. Respecto al efecto sobre la mortalidad y la morbilidad CV, se detallan los resultados de un metaanálisis Cochrane que muestra nulo efecto, excepto para la enfermedad coronaria<sup>13</sup>; resultados que fueron similares a los de otros estudios publicados. Los efectos beneficiosos de los omega-3 parecen depender de la dosis utilizada. En el estudio REDUCE-IT sí se evidenció una reducción del riesgo relativo en los pacientes de alto riesgo con triglicéridos elevados y en tratamiento con estatinas, pero empleando 2 g/2 veces al día.

## BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 pt B): 2889-934.
2. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, *et al.* Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across

## COSTE EFECTIVIDAD DE LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES POR MODIFICACIÓN DE LÍPIDOS

En este nuevo apartado, las guías hacen referencia a que la ECV supone en la Unión Europea unos 210 mil millones de euros (aproximadamente el 8% del gasto total sanitario). Las estrategias de reducción de lípidos que se proponen en esta guía conllevan un coste y, por ello, los análisis coste-efectividad pueden ayudar a focalizar los recursos para intervenciones donde la ganancia neta de salud es mayor en relación con los recursos. Aunque se sabe que estos análisis tienen sus limitaciones (aplican datos de ensayos clínicos a corto plazo, etc.), en estas guías se ordena por su mayor a menor impacto en la población con respecto al esfuerzo de las distintas actuaciones: desde las mejoras de factores socioeconómicos, intervenciones clínicas, consejo y educación, etc. A nivel colectivo, más de la mitad de la reducción de las ECV se atribuyen a la reducción y control de los factores de riesgo CV. Asimismo, la legislación dirigida a obtener hábitos de vida saludable también ha sido muy coste-efectiva. A nivel individual, los consejos y seguimiento sobre hábitos saludables también son muy rentables, pero la poca adherencia limita los beneficios. Con respecto al tratamiento con estatinas y ezetimiba (actualmente disponible como genérico en toda Europa), es una estrategia coste-efectiva en todos los ámbitos (prevención secundaria o primaria hasta un riesgo SCORE > 1%). No obstante, es fundamental conseguir una óptima adherencia.

Con los estudios de coste-efectividad publicados a mitad de 2018, los iPCSK9 solo eran rentables en pacientes seleccionados de alto riesgo (ECV y HF). Sin embargo, a precios más bajos, serían rentables en una gama más amplia de pacientes de alto riesgo.

- 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26: 824-35.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364: 937-52.

4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-72.
5. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, *et al.* Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:485-94.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37:2999-3058.
8. Mortensen MB, Falk E, Li D, *et al.* Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(2 Pt 1):221-30.
9. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, *et al.* Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol.* 2018;12:292-9.e3.
10. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, *et al.* Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.024>.
11. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.
13. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, *et al.* Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J.* 2014;168:682-9.
14. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, *et al.* Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J.* 2018;206:80-93.
15. Stroes ESG, Susekov AV, De Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol.* 2018;12:321-30.



## EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS

Philippe G, Neumann A, Weill A, Coste J. **Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France.** *Eur Heart J.* 2019;0:1-10. doi:10.1093/eurheartj/ehz458.

La terapia con estatinas en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) se ha establecido claramente para todos los grupos de edad. Sin embargo, el uso de las estatinas en la prevención primaria de ECV en personas mayores de 75 sigue siendo tema de debate, ya que las evidencias a favor o en contra de su uso son todavía escasas. De hecho, las guías europeas sobre el manejo de las dislipemias y prevención de ECV en la práctica clínica no dan ninguna recomendación a favor o en contra de su uso en personas mayores de 75 años y lo mismo ocurre con las guías 2018 de la *American College of Cardiology-American Heart Association* (ACC-AHA).

Una cuestión especialmente relevante es si el tratamiento con estatinas puede discontinuarse en pacientes sin historia de enfermedad cardiovascular y que llegan a una edad (75 años) a partir de la cual las evidencias sobre su beneficio son escasas. Así, el objetivo del estudio fue evaluar si la discontinuación del tratamiento con estatinas tenía consecuencias en los resultados cardiovasculares en pacientes que cumplieron 75 años entre los años 2012-2014, que habían estado en tratamiento con estatinas durante al menos 2 años y que no presentaban ECV previa.

El estudio se basó en una cohorte retrospectiva utilizando las bases de datos del Sistema Nacional de Salud francés (*Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie* [SNIIRAM]). Los pacientes debían tener una adherencia al tratamiento de al menos un 80% (*medication possession ratio* (MPR)  $\geq$  80%), no tener ECV previa, ni estar en tratamiento con aspirina u otros antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, inhibidores de los

receptores II de angiotensina o aliskiren. El seguimiento comenzó a partir del tercer mes desde la discontinuación de la estatina hasta diciembre de 2015, finalizando tempranamente si aparecían eventos cardiovasculares, se reiniciaba el tratamiento con estatina, el paciente era admitido en una residencia o moría. Se incluyeron un total de 120.173 pacientes con una media de seguimiento de 2,4 años.

En total, 17.204 pacientes discontinuaron el tratamiento con estatinas y, de estos, 7.336 (42,6%) reanudaron su tratamiento durante el período de seguimiento. Un total de 5.396 pacientes tuvieron un evento cardiovascular con una incidencia de 2,1/100 pacientes año, y de los cuales 2.299 tuvieron un evento coronario (1.233 angina de pecho, 542 infarto agudo de miocardio), 2.328 sufrieron un evento cerebro vascular (931 infartos cerebrales, 525 eventos isquémicos cerebrales transitorios y 521 oclusiones o estenosis de arterias precerebrales) y 769 sufrieron otros ECV como embolia arterial o tromboembolismo. Un total de 3.243 pacientes murieron durante el seguimiento.

Al comparar los riesgos de sufrir un ECV entre la población que había discontinuado el tratamiento con estatinas y la que había continuado con el tratamiento, se observó un mayor riesgo en la primera (HR ajustado: 1,33; IC95%: 1,18-1,50), lo que supone una incidencia acumulada a 4 años también mayor [10,1% (IC95%: 8,8-11,3) vs. 7,6% (IC95%: 7,3-7,9)]. El análisis de subgrupos no mostró diferencias significativas en cuanto a sexo, diabetes, medicación antihipertensiva, presencia de comorbilidades o intensidad de la terapia con estatinas. Los riesgos ajustados para cada tipo de evento, coronario, cerebrovascular y otros eventos vasculares fueron 1,46 (IC95%, 1,21-1,75), 1,26 (IC95%, 1,05-1,51) y 1,02 (IC95%, 0,74-1,40), respectivamente.

Así, los autores concluyen que en pacientes adherentes a terapia con estatinas durante al menos 2 años, la discontinuación del tratamiento se asocia con un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (+33%). Esta asociación fue mayor en el caso de los eventos coronarios que para los eventos cerebrovasculares (+46% y +26% de riesgo incrementado, respectivamente). Estos resultados sugieren el efecto beneficioso de continuar el tratamiento con estatinas después de los 75 años en sujetos que ya están en

tratamiento como prevención primaria. Son necesarios más estudios de carácter intervencionista y aleatorizados para confirmar estos hallazgos y apoyar una actualización de las guías en el uso de las estatinas como prevención primaria en los pacientes de edad avanzada.

### MENSAJES CLAVE

- La terapia con estatinas en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular se ha establecido claramente para todos los grupos de edad. Sin embargo, todavía es tema de debate el uso de estatinas en prevención primaria en personas mayores de 75 años.
- El objetivo del estudio fue evaluar si la discontinuación del tratamiento con estatinas tenía consecuencias en los resultados cardiovasculares en pacientes con 75 años, en tratamiento con estatinas durante al menos 2 años y que no presentaban ECV previa.
- Los autores concluyen que en pacientes adherentes a terapia con estatinas durante al menos 2 años, la discontinuación del tratamiento se asocia con un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (+33%).

## EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS PREVIO A UN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO ASOCIADO A FIBRILACIÓN AURICULAR REDUCE LOS NIVELES DE LIPOPROTEÍNA OXIDADA

He L, Xu R, Wang J, *et al.* **Prestroke statins use reduces oxidized low density lipoprotein levels and improves clinical outcomes in patients with atrial fibrillation related acute ischemic stroke.** *BMC Neurology.* 2019;19:240.

La fibrilación auricular (FA) es una causa muy común de infarto cerebral que conlleva un aumento de la disfunción endotelial y también un incremento de los niveles de radicales libres (ROS), así como de lipoproteína oxidada de baja densidad (Ox-LDL).

Se sabe que la Ox-LDL desempeña un papel muy importante en la patogénesis de la aterosclerosis vascular, ya que ejerce un efecto proinflamatorio y proaterogénico contribuyendo, por tanto, a la disfunción endotelial presente en estos pacientes. Por otro lado, numerosos estudios han evaluado el efecto pleiotrópico estabilizador de la

pared endotelial de las estatinas y su uso se ha asociado a una mejora en la supervivencia a 5 años en pacientes con ictus asociado a FA (*Stroke.* 2015;46:3.488-93). Sin embargo, son limitados los ensayos que estudian el potencial uso y efectividad de reducir los niveles de plasmáticos de Ox-LDL para mejorar los resultados clínicos de los pacientes tras un ictus asociado a FA.

Así, el objetivo de este estudio prospectivo y multicéntrico fue probar si el tratamiento previo con estatinas tiene un efecto reductor sobre los niveles de Ox-LDL en plasma y si este puede mejorar los resultados clínicos en pacientes que han sufrido un ictus isquémico agudo asociado a FA. Un total de 242 pacientes con ictus asociado a FA de 4 centros fueron divididos en dos grupos: *a)* pacientes en tratamiento previo con estatinas, y *b)* pacientes no tratados con estatinas. Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían cumplir los siguientes requisitos: *a)* no haber sufrido ningún ictus previo; *b)* tener una puntuación en la Escala de Rankin modificada (mRS) de 0 antes del ictus; *c)* no haber recibido terapia trombolítica o trombectomía mecánica para tratar el ictus, y *d)* tener la FA confirmada por electrocardiograma en los últimos 6 meses. Tras el ingreso, todos los pacientes recibieron tratamiento estándar basado en anticoagulantes e hipolipemiantes.

El análisis de los resultados mostró que los niveles de Ox-LDL(U/L) fueron significativamente menores en el grupo de pacientes en tratamiento con estatinas antes de sufrir el ictus ( $33,5 \pm 5,5$  vs.  $37,6 \pm 5,1$ ,  $p < 0,001$ ). Además, aunque los niveles de Ox-LDL después de los 3 meses de tratamiento disminuyeron en ambos grupos, los niveles en el grupo tratado de forma previa con estatinas seguían siendo significativamente menores que en el grupo no tratado con estatinas ( $24,4 \pm 7,6$  vs.  $29,3 \pm 6,0$ ,  $p < 0,001$ ), y su disminución había sido de mayor magnitud (el 27,1 frente al 22,1%).

En cuanto a la asociación entre los niveles plasmáticos de Ox-LDL y la prognosis tras el ictus, los resultados mostraron que los pacientes que fallecieron (70/242 [28,9%]) presentaban niveles más altos de Ox-LDL tanto al ingreso ( $37,9 \pm 5,6$  vs.  $35,0 \pm 5,5$ ,  $p < 0,001$ ) como a los 3 meses tras el ictus ( $28,8 \pm 4,7$  vs.  $26,5 \pm 7,3$ ,  $p = 0,039$ ). Así mismo, los pacientes con mayor discapacidad presentaban mayores niveles de Ox-LDL que los pacientes con mejor prognosis al ingreso ( $36,4 \pm 6,0$  vs.  $33,6 \pm 4,6$ ,  $p = 0,004$ ), aunque no se observaron diferencias significativas a los 3 meses tras el ictus ( $27,6 \pm 6,4$  vs.  $25,4 \pm 8,0$ ,  $p = 0,099$ ). En el análisis de regresión multivariable ajustado (edad, duración media de la FA, sexo, BMI, hipertensión, tabaquismo, hiperlipidemia, uso de antihipertensivos, warfarina y otros anticoagulantes), el uso de estatinas previo al ictus se asoció a una disminución del riesgo de muerte a 3 meses (OR ajustado: 0,38; IC95%: 0,16-0,91;  $p = 0,031$ ), de discapacidad (OR ajustado:

0,38; IC95%: 0,15-0,99;  $p = 0,047$ ), y de ambas combinadas (OR ajustado: 0,31; IC95%: 0,17-0,74;  $p = 0,009$ ). Finalmente, el análisis de los pacientes que murieron a consecuencia del ictus mostró que tenían un score significativamente mayor de NIHSS al ingreso ( $13,4 \pm 6,4$  vs.  $9,1 \pm 4,1$ ,  $p < 0,001$ ), eran de mayor edad ( $68,6 \pm 11,3$  vs.  $65,7 \pm 9,7$ ,  $p = 0,022$ ), y su uso de estatinas previo al ictus fue menor (32,9% [23/70] vs. 48,3% [83/172]; OR: 0,53; IC95%: 0,30-0,94;  $p = 0,029$ ).

En resumen, los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento con estatinas previo a un ictus isquémico agudo asociado a FA puede reducir los niveles plasmáticos de Ox-LDL y mejorar así los resultados clínicos de estos pacientes tras el ictus. Así mismo, los autores sugieren que los niveles plasmáticos de Ox-LDL podrían ser además un marcador útil para monitorizar el estado oxidativo cerebral después del ictus.

#### MENSAJES CLAVE

- Numerosos estudios han evaluado el efecto pleiotrópico estabilizador de la pared endotelial de las estatinas y su uso se ha asociado a una mejora en la supervivencia a 5 años en pacientes con ictus asociado a FA.
- El objetivo de este estudio prospectivo y multicéntrico fue probar si el tratamiento previo con estatinas tiene un efecto reductor sobre los niveles de Ox-LDL en plasma y si este puede mejorar los resultados clínicos en pacientes que han sufrido un ictus isquémico agudo asociado a FA.
- Los resultados mostraron que los pacientes que fallecieron presentaban niveles más altos de Ox-LDL tanto al ingreso como a los 3 meses después del ictus.
- Los autores sugieren que los niveles plasmáticos de Ox-LDL podrían ser además un marcador útil para monitorizar el estado oxidativo cerebral después del ictus.

#### RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA PARA MEJORAR EL CONTROL LIPÍDICO

Escobar C, Anguita M, Arrarte V, *et al.* **Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología.** *Rev Esp Cardiol.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.024>.

Está ampliamente demostrado que la disminución con fármacos hipolipemiantes del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad tiene una alta eficacia en la prevención, tanto los primeros episodios de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica como sus recurrencias. Sin embargo, el control actual de la concentración de cLDL en el paciente con ECV aterosclerótica es muy escaso y esto se asocia con un aumento del riesgo de que se presenten complicaciones cardiovasculares. Además, cuanto más tarde se logren dichos objetivos, el riesgo será mayor. El estudio REPAR demostró que, en las consultas de cardiología en España, el control de cLDL es muy deficitario (26%) y que esto se debe principalmente a una infratiliización de las terapias hipolipemiantes actualmente disponibles. De hecho, con los tratamientos actuales (estatinas, ezetimiba e inhibidores de la proteína PCSK9), la mayoría de los pacientes en prevención secundaria debería lograr los objetivos de control de cLDL. Además, la inercia terapéutica es muy frecuente, ya que el estudio demostró que no se intensificaba el tratamiento en el 70% de los casos de control insuficiente.

Por estos motivos, en el presente documento, promovido por la Sociedad Española de Cardiología, se proponen 3 algoritmos de abordaje sencillos y fácilmente aplicables, que abarcan la mayoría de las situaciones clínicas a las que el profesional médico se enfrenta a la hora de tratar pacientes con cardiopatía isquémica, con el doble objetivo de lograr controlar a la mayoría de los pacientes y hacerlo lo antes posible, ya que el beneficio en prevención secundaria depende del riesgo y del tiempo. Así, con referencia al cLDL del paciente con enfermedad CV aterosclerótica, cabe aplicar el aforismo "cuanto más bajo y cuanto antes, mejor".

Para diseñar los algoritmos se han dividido en 2 grandes contextos clínicos, el agudo (hospitalización por síndrome coronario agudo [SCA] y primer año tras un infarto de miocardio y/o la revascularización coronaria) y el crónico (más de un año tras el SCA, la revascularización coronaria percutánea o quirúrgica o la angina estable no revascularizada). En cuanto a los objetivos de cLDL, tanto en el escenario agudo como en el crónico de pacientes con un riesgo CV extremo, se ha considerado un valor de cLDL  $< 55$  mg/dL. En el contexto crónico, para los pacientes que no tienen un riesgo CV extremo, se ha decidido mantener el objetivo de cLDL  $< 70$  mg/dL, si bien cuando el paciente sufra un nuevo evento CV con cLDL entre 70 y 135 mg/dL, en especial el pretratado con estatinas, se debería buscar reducir el cLDL en al menos un 50%.

Como se ha indicado anteriormente, uno de los objetivos de los algoritmos propuestos es conseguir que el paciente alcance los objetivos del cLDL lo antes posible. Si

no se consigue con el cambio de tratamiento hipolipemiante en el momento de la consulta, sí en el siguiente paso, que no debería retrasarse más allá de las 4-6/8 semanas del primer cambio (según el escenario). El documento incluye las diferentes opciones terapéuticas hipolipemiantes con demostrado beneficio CV en prevención secundaria, así como la manera de combinarlos, dependiendo de las cifras de cLDL por alcanzar y del tratamiento hipolipemiante previo que lleve el paciente, con el doble objetivo de conseguir las cifras de cLDL recomendadas y en el menor tiempo posible.

Los autores concluyen que, aunque es bien conocido que reducir las cifras de cLDL se asocia a un descenso marcado del riesgo de eventos CV, la realidad es que, pese a tener herramientas suficientes para conseguir un control adecuado en la mayoría de los sujetos con cardiopatía isquémica, la mayoría de ellos no logran los objetivos de control establecidos. Es previsible que, con la aplicación de los algoritmos propuestos, en este manuscrito se consigan altas tasas de control del cLDL del paciente con cardiopatía isquémica en los diferentes contextos clínicos y, de manera secundaria, una reducción del riesgo de que se produzcan nuevos eventos CV. Sin embargo, son necesarios estudios específicos que analicen desde un punto de vista de coste-efectividad la aplicación de estos algoritmos en la práctica clínica.

### MENSAJES CLAVE

- Está ampliamente demostrado que la disminución con fármacos hipolipemiantes del cLDL y el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad tiene una alta eficacia en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.
- Con los tratamientos actuales (estatinas, ezetimiba e inhibidores de la proteína PCSK9), la mayoría de los pacientes en prevención secundaria debería lograr los objetivos de control de cLDL.
- La Sociedad Española de Cardiología propone 3 algoritmos de abordaje sencillos y fácilmente aplicables, que abarcan la mayoría de las situaciones clínicas a las que el profesional médico se enfrenta a la hora de tratar pacientes con cardiopatía isquémica, con el doble objetivo de lograr controlar a la mayoría de los pacientes y hacerlo lo antes posible.
- Los autores concluyen que, aunque es bien conocido que reducir las cifras de cLDL se asocia a un descenso marcado del riesgo de eventos CV, la realidad es que, pese a tener herramientas suficientes para conseguir un control adecuado en la mayoría de los sujetos con cardiopatía isquémica, la mayoría de ellos no logran los objetivos de control establecidos.

## PERFIL DE LÍPIDOS Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: UN ESTUDIO DE COHORTE LONGITUDINAL

Dayimu A, Wang C, Li J, Fan B, Ji X, Zhang T, Xue F. **Trajectories of Lipids Profile and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Longitudinal Cohort Study.** *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013479.

Son muchos los estudios que han evaluado la asociación entre el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos y la enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, no existe ningún estudio previo que evalúe la trayectoria de estos lípidos conjuntamente. El objetivo de este estudio ha sido caracterizar las trayectorias longitudinales del perfil lipídico conjuntamente y examinar su impacto en la ECV incidente.

Se incluyeron en el estudio un total de 9.726 participantes, de los que 6.102 eran hombres, con edades entre 20 y 58 años y a los que se les habían medido los lípidos entre 3 y 9 veces. Mediante el modelo de mezcla de crecimiento de clase latente multivariante, se identificaron tres trayectorias distintas: forma de U inversa (18,72%;  $n = 1.821$ ), progresiva (66,03%;  $n = 6.422$ ) y forma de U (15,25%;  $n = 1.483$ ). En comparación con la clase en forma de U, la razón de riesgo ajustada y el IC95% para la clase en forma de U progresiva e inversa fueron 1,33 (1,05-1,68) y 1,49 (1,14-1,95), respectivamente.

El área bajo la curva se calculó utilizando la integral de los parámetros del modelo. En el modelo ajustado, el área total e incremental bajo la curva del perfil lipídico se asociaron significativamente con riesgo de ECV. Además, los niveles estimados por el modelo y las pendientes lineales de los lípidos se calcularon en cada punto de edad de acuerdo con los parámetros del modelo de la mezcla de crecimiento de clase latente y sus primeras derivadas, respectivamente. Después de ajustar las covariables, la razón de probabilidad estandarizada de la pendiente aumentó gradualmente de 1,11 (1,02-1,21) a 1,21 (1,12-1,31) de los 20 a los 40 años y luego disminuyó a 1,02 (0,94-1,11) hasta los 60 años.

Estos resultados indican que la trayectoria del perfil de lípidos tiene un impacto significativo en el riesgo de ECV. La edad entre 20 y 42 años es un período crucial para la ECV incidente, lo que tiene implicaciones para la intervención temprana en el control de las cifras de lípidos.

### MENSAJES CLAVE

- Se identificaron 3 trayectorias distintas de lípidos y se demostró que en una población grande relativamente sana dichas trayectorias están asociadas con el desarrollo de ECV.
- Se ha evidenciado el efecto acumulativo de los lípidos sobre el riesgo de ECV.
- La tasa de cambios en los lípidos tiene un impacto importante en el desarrollo de ECV en la edad adulta, de modo que la edad entre 20 y 42 años es un período crucial para el desarrollo de ECV.
- Las observaciones de este estudio brindan nuevos conocimientos sobre la comprensión del desarrollo de ECV y enfatizan la importancia de controlar la velocidad creciente de los lípidos en adultos jóvenes (edades de 20 a 42 años) para prevenir la ECV en la madurez.
- La intervención de salud pública para los lípidos debe enfatizar el control de la creciente velocidad del aumento de los lípidos en los adultos más jóvenes.



## Uso de estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica de acuerdo con los criterios de las cinco principales guías, en relación con la sensibilidad, especificidad y número necesario de pacientes a tratar

Mortensen MB, Nordestgaard BG

JAMA Cardiol. 2019. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3665.

### OBJETIVOS

Comparar la sensibilidad, especificidad y estimar el **número necesario de pacientes a tratar para prevenir un evento en 10 años (NNT<sub>10</sub>)**, de acuerdo con los criterios de elegibilidad del tratamiento con estatinas de las **cinco principales guías de prevención primaria**.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

- n = 45.750
- 40-75 años
- Estudio de cohorte, prospectivo
- Reclutados en 2003-2009
- Media de seguimiento de 10,9 años
- Se asumió una reducción relativa de un 25% en los eventos CV por cada reducción de cLDL de 38 mg/dL.



# 1



Cálculo de **riesgo de eventos cardiovasculares (CV)** a 10 años

# 2



Cálculo de **sensibilidad y especificidad** para todas las edades y en grupos de 5 años para los eventos durante el seguimiento

# 3



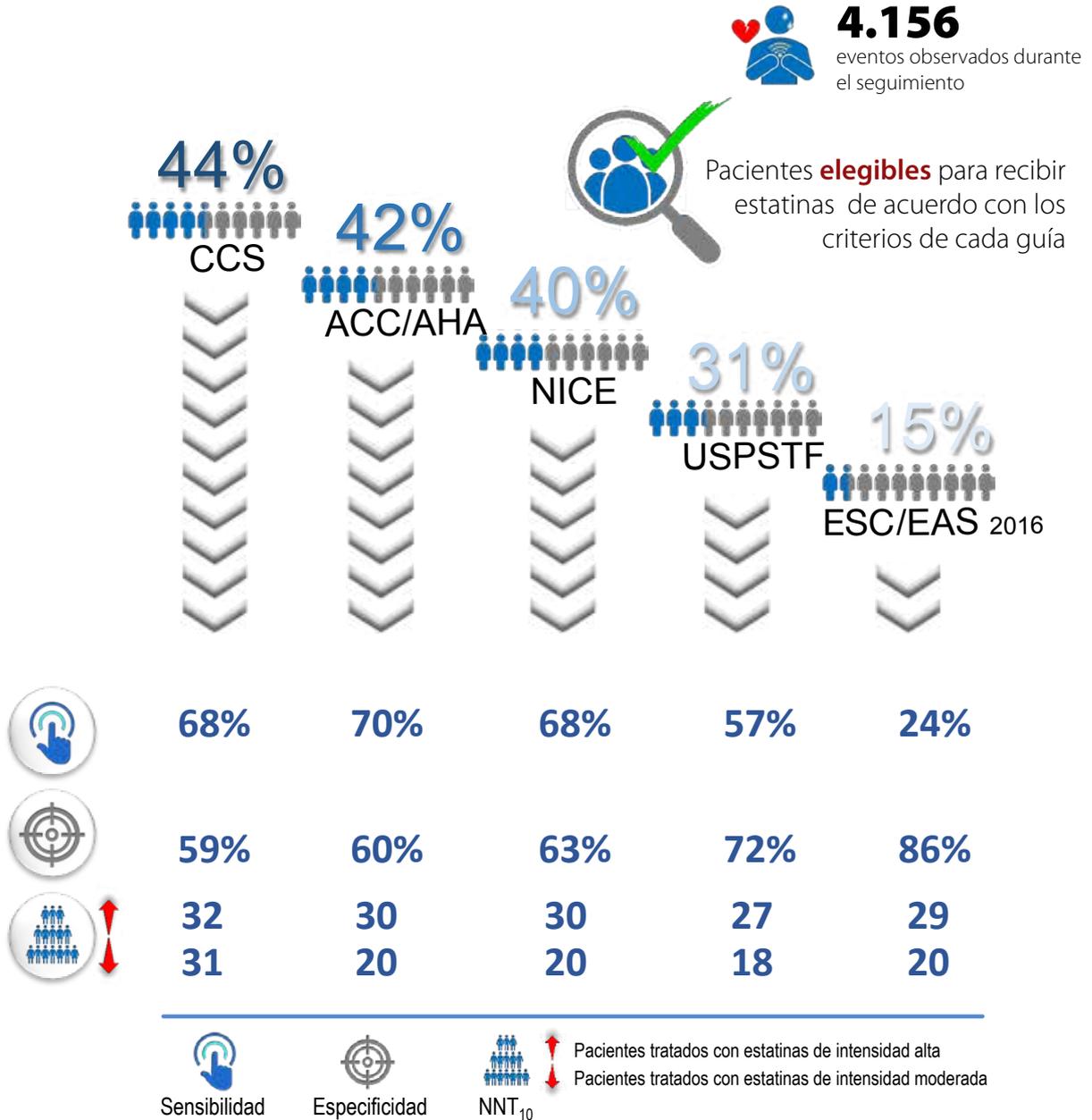
Estimación del **NNT<sub>10</sub>** de acuerdo con la asignación del tratamiento con estatinas de cada guía mediante análisis Kaplan-Meier

CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD DE TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA



ACC/AHA: American College of Cardiology-American Heart Association; ApoB: apolipoproteína B; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CCS: Canadian Cardiovascular Society; CT: colesterol total; ERC: enfermedad renal crónica; ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; FRS: Framingham risk score; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PCE: Pooled Cohort Equations; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; Lp(a): lipoproteína A; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; USPSTF: United States Preventive Services Task Force.

RESULTADOS



CONCLUSIONES

Los resultados sugieren que las estrategias de las guías más liberales o estrictas en la reducción de los niveles de cLDL (**CCS, ACC/AHA, NICE**) son superiores a las de las guías más conservadoras (**USPSTF, ESC/EAS**), en la **prevención primaria de la enfermedad cardiovascular**. Estas guías pueden prevenir un mayor número de eventos a pesar de que el número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento fue similar entre estas.

## “EN EL MOMENTO ACTUAL, LA DETECCIÓN DE INDIVIDUOS CON ALTO O MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR ES UNA PRIORIDAD”

**Las nuevas guías ESC/EAS para el manejo de las dislipemias han redefinido los niveles de riesgo. ¿Qué opina al respecto?**

► Todas las guías de práctica clínica establecen los distintos niveles de riesgo individual; y eso es importante porque de cuál sea el nivel de riesgo dependerá el tipo, el grado y la intensidad de la intervención para prevenir la enfermedad cardiovascular. A mayor riesgo, intervención más intensa.

En general, para el cálculo del riesgo empleamos variables como edad, género, hábito tabáquico, presión arterial y colesterol plasmático. Las sociedades europeas utilizan las tablas SCORE, bien sea para países con alto riesgo general, bien con bajo riesgo. No obstante, cualquier instrumento requiere una interpretación a la luz del caso particular y de la experiencia.

En el momento actual, la detección de individuos con alto o muy alto riesgo es una prioridad. Y se incluyen en estas categorías diferentes situaciones clínicas, derivadas de la existencia de antecedentes cardiovasculares de cualquier localización, intensidad o combinación de los factores de riesgo, deterioro de la función renal, presencia de diabetes mellitus, o enfermedad vascular demostrada por imagen mediante técnicas no invasivas.

Además, hay que considerar que algunas circunstancias, por su sola presencia, determinan un alto riesgo, como es el caso de la hipercolesterolemia familiar. Y otras han de tenerse en consideración porque pueden modificar el riesgo calculado. En este último caso está, por ejemplo, la obesidad central, la inactividad física, la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, las enfermedades autoinmunes inflamatorias, la fibrilación auricular, la hipertrofia ventricular izquierda o la esteatosis hepática no alcohólica.

También han reducido los niveles objetivo de cLDL en cada una de las categorías de riesgo. ¿Cómo valora estos cambios?

► Hay que valorarlos positivamente, porque supone un intento de acercar la práctica clínica a las mayores y mejores evidencias disponibles en este momento sobre el manejo de los factores de riesgo. En toda circunstancia, lo que se ha propuesto es que el objetivo terapéutico sea más exigente para un determinado nivel de riesgo, en comparación con lo que se sugería previamente para el mismo nivel de riesgo. Y eso habría de tener una clara repercusión en nuestra práctica diaria. La monitorización de un tratamiento teniendo en consideración el objetivo que pretendemos se ha demostrado como una estrategia eficaz. En consecuencia, el establecimiento de objetivos, aunque estos sean exigentes, son una ayuda excelente para mejorar nuestra práctica clínica. Y además tiene fundamentos científicos.

¿En qué evidencias se basan?

► En los últimos tres años, que es el tiempo pasado entre las anteriores guías europeas y las actualizadas recientemente se han publicado resultados muy importantes en torno a la reducción del riesgo cardiovascular asociado al tratamiento de las dislipemias. Esto ha sido particularmente notable en los grupos de individuos con alto y muy alto riesgo. Y la mejoría



### PROF. JESÚS MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS

*Catedrático-Jefe de Servicio de Medicina Interna, Jefe de Estudios. Presidente de la Comisión de Docencia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense.*

ha venido de la mano del empleo de tratamientos más potentes, bien sea con una combinación de agentes hipocolesterolemiantes convencionales, como es el caso de la asociación de estatina y ezetimiba; bien con la experiencia de los inhibidores de PCSK9 que han demostrado un importante y significativo beneficio clínico en lo que se refiere a la reducción de riesgo en aquellos pacientes con un mayor riesgo absoluto. Incluso en algún estudio se ha demostrado una reducción de la mortalidad por cualquier causa.

**Además de establecer nuevos niveles objetivo de cLDL, las guías hacen hincapié en el tiempo, señalando que cuanto antes se disminuya el cLDL, mejor. También indican que cuanto más tiempo se mantengan estos bajos niveles a lo largo de la vida de una persona, mejor. ¿Qué evidencias avalan estas recomendaciones?**

► Cuanto más bajo mejor; cuanto antes mejor; y cuanto más tiempo mejor. De lo que se trata, básicamente, es de modificar la historia natural de la enfermedad cardiovascular, interviniendo sobre los factores de riesgo que la condicionan, o sobre sus causas. Los niveles elevados de cLDL son una causa de enfermedad cardiovascular, y no solo una situación predisponente o factor de riesgo. El cLDL tiene un papel causal de la enfermedad. Su acción a lo largo de los años es lo que determina una aceleración de la arteriosclerosis, y una predisposición a accidentes cardiovasculares cada vez más tempranos. Por tanto, procede erradicar la causa.

Cuando se emplea un tratamiento hipocolesterolemiantes se logra, al menos en parte, redefinir el curso evolutivo para aminorar los efectos deletéreos.

**¿Cree que también puede afirmarse que cuando más bajo mejor o hay un umbral a partir del cual no debería reducirse más?**

► De los datos que vamos disponiendo desde hace mucho tiempo, se desprende que no existe un “suelo” de cLDL por debajo del cual no se haya demostrado un beneficio clínico gracias al tratamiento hipocolesterolemiantes.

Esto además tiene su sentido. Cuando nacemos tenemos una cifra de colesterol y de cLDL que puede ser varias veces menor que en la edad adulta. Es decir, no necesitamos tanto colesterol como habitualmente tenemos. En consecuencia, el colesterol plasmático no es más que un elemento pernicioso.

**¿Hay perfiles de pacientes en los que deberían hacerse excepciones y adoptar una actitud más conservadora?**

Siempre hay que individualizar el tratamiento, aunque dispongamos de unos principios generales de actuación. Las características del individuo pueden marcar diferencias.

Tradicionalmente se ha considerado que la edad podría llegar a ser un factor limitante, de tal forma que el esfuerzo terapéutico podría limitarse en los pacientes ancianos. Recientemente, se han publicado metaanálisis que demuestran que en prevención secundaria, esta limitación no tiene base ni fundamento, y que no debemos suprimir el beneficio potencial del tratamiento hipocolesterolemiantes por el solo hecho de la edad. En prevención primaria, hay más dudas al respecto, y cabe la opción de limitar el esfuerzo porque los resultados favorables no son tan concluyentes.

Otras condiciones del paciente que pueden limitar plantearse objetivos estrictos son el estado general

del paciente, la comorbilidad y/o pluriopatología, una limitada esperanza de vida, y los efectos adversos de la medicación, bien sea por hipersensibilidad o por polifarmacia.

**¿Qué papel se atribuye a la detección de la ateromatosis subclínica?**

► Un papel muy importante en la valoración del riesgo cardiovascular individual. La evaluación de la cuantía de enfermedad vascular (valorando las placas ateromatosas) mediante la ultrasonografía de la arteria carótida o femoral es una de las técnicas propuestas. Otra es la tomografía computarizada para calcular el índice de calcio coronario. En ambos casos, se constituyen como “modificadores” del riesgo individual, calculado por métodos estandarizados.

La clave se encuentra en que se ha demostrado que los resultados de estas técnicas de imagen no invasivas se encuentran relacionados con la aparición de accidentes cardiovasculares. Por lo tanto, se deben emplear para reclasificar a los pacientes y no infraestimar el riesgo calculado por otros métodos.

Por este motivo, su empleo de pacientes asintomáticos, con riesgo bajo o moderado, puede ayudar a la toma de decisiones de un tratamiento farmacológico.

**Aunque el cLDL sigue considerándose como el marcador lipídico primario, alcanza el mismo grado de recomendación (IC) que el colesterol no HDL y la apolipoproteína B (ApoB). ¿Está de acuerdo con esta consideración?**

► Este es un aspecto muy interesante. Si lo pensamos bien, la totalidad del colesterol con capacidad aterogénica es lo que conocemos como colesterol no-HDL. Se calcula como colesterol total restando el cHDL. Representa la totalidad de colesterol en las

distintas lipoproteínas aterogénicas: LDL, VLDL, IDL, etc. Por tanto, es una medida del colesterol aterogénico, y relacionado de forma directa y fuerte con la cuantía de ApoB. En este sentido, la capacidad predictora de accidentes cardiovasculares que tiene tanto el colesterol no HDL como ApoB, es muy buena, y en ocasiones superior a la del cLDL.

Es por este motivo por el que el colesterol no HDL se transforma en objetivo terapéutico alternativo al cLDL, sobre todo en aquellos casos en los que existe un aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL, IDL) por cuanto si consideráramos solo el cLDL, estaríamos infravalorando el colesterol con capacidad aterogénica, una gran parte del cual se puede encontrar en esas otras lipoproteínas. Esto es especialmente trascendente en los casos de hipertrigliceridemia, dislipemia mixta, dislipemia aterogénica, etc.; situaciones muy frecuentes en procesos muy prevalentes, como síndrome metabólico, obesidad visceral, diabetes mellitus tipo 2, etc.

El objetivo terapéutico de colesterol no HDL ha de ser el de cLDL sumando 30 mg/dL.

### **¿Hasta qué punto coincide el posicionamiento de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, actualizado hace solo unos meses, con las guías ESC/EAS?**

► En el fondo están alineados porque “se veía venir” que en breve serían propuestos objetivos terapéuticos más estrictos. Además, algunas organizaciones como la *American Diabetes Association* ya habían señalado una categoría de riesgo “extremo” para la que se planteaba un objetivo de 55 mg/dL en cLDL. Pero cifras tan estrictas en otros colectivos como la cardiopatía isquémica recurrente, la aparición de accidentes cardiovasculares en pacientes con “control” de LDL, ya eran situaciones que estaban siendo consideradas, y que ahora se han confirmado como recomendaciones claras.

### **Según datos del EUROASPIRE V, solo el 55-60% de los pacientes alcanzan los niveles objetivo de cLDL, a pesar de estar tratados con estatinas. ¿Qué le sugieren estas cifras?**

► Que hay mucho margen para mejorar. Si consideramos que una mitad de la población tiene cifras elevadas de colesterol, una mitad de ellos están

siendo tratados, y una mitad de los que son tratados se encuentran controlados, el panorama es que el factor colesterolemia se encuentra controlado en un pequeño porcentaje de la población, que puede no llegar al 20%.

A pesar de que las cifras son mejores de forma paulatina, y que ello está relacionado –sin duda– con un mayor empleo de fármacos hipocolesterolemiantes, estos resultados sugieren que tenemos distintos factores sobre los que actuar. El infracontrol de las cifras elevadas de colesterol está relacionado con una limitación del esfuerzo terapéutico, una escasa utilización de las dosis adecuadas de fármacos, con limitación de tratamientos combinados o del empleo de estatinas más potentes. También con una importante inercia terapéutica, merced a la cual el paciente se queda con una dosis o un esquema terapéutico insuficiente, bien en el inicio del tratamiento o en el seguimiento de este. La falta de adherencia al tratamiento es otra causa del pobre control. Y desde luego, la infrautilización de las guías de práctica clínica, sin que se considere prioritaria una estrategia basada en el establecimiento y cumplimiento de objetivos terapéuticos.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2019 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



**Springer** Healthcare

**Springer Healthcare Ibérica, S.L.**

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)

[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Part of the Springer Nature group