



EMAN TA ZABAI ZANCI
MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Análisis de las controversias en los niveles de colesterol- LDL como indicador de riesgo cardiovascular

Autor:

Jon Zubiaur

Director:

Javier Meana

© 2018, Jon Zubiaur Zamakola

Leioa, 19 de Abril de 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. INFLUENCIA DEL COLESTEROL-LDL EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR	2
2.2. INTERVENCIÓN SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL-LDL	3
2.3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA CONTROL DE LOS NIVELES DE COLESTEROL-LDL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR	4
2.3.1. GUÍA AMERICANA	5
2.3.2. GUÍA EUROPEA	7
2.3.3. GUÍA VASCA	10
3. OBJETIVO	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS	12
5. DISCUSIÓN	12

5.1.1. CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	12
 GUÍA AMERICANA	
5.1.2. GUÍA AMERICANA.....	13
5.1.3. GUÍA EUROPEA.....	14
5.1.4. GUÍA VASCA.....	15
5.1.5. COMPARACIONES ENTRE FUNCIONES.....	16
5.1.6. OTRAS FUNCIONES PARA EL CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	17
5.1.7. UTILIDAD LIMITADA DE LAS FUNCIONES DE CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	17
5.2. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE.....	18
5.2.1. ANALOGÍAS ENTRE LAS GUÍAS.....	19
5.2.1.1. Tratamiento inicial con estatinas.....	19
5.2.1.2. Intervención en los hábitos de vida.....	21
5.2.2. DISCORDANCIAS ENTRE LAS GUÍAS.....	22

5.2.2.1.	Grupos de riesgo	22
5.2.2.2.	Cifras objetivo.....	22
5.2.2.3.	Dosis en tratamiento con estatinas en prevención primaria.....	29
5.2.2.4.	Fármacos alternativos.....	30
5.2.2.5.	Tratamiento farmacológico combinado	31
5.2.2.6.	Análisis de coste-efectividad.....	34
6.	CONCLUSIONES	37
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	38

RESUMEN

Objetivo: analizar las controversias existentes entre las guías de práctica clínica actuales y esclarecer qué recomendaciones pueden estar mejor fundamentadas en evidencia sólida y cuales pueden tener evidencia más débil.

Métodos: se realizó la búsqueda de las guías de práctica clínica más actuales y con mayor impacto global y local. Se seleccionaron 3 guías de práctica clínica cuyas recomendaciones fueron comparadas y, posteriormente, se procedió a evaluar si dichas recomendaciones controversiales estaban fundamentadas en evidencia sólida mediante la revisión de la bibliografía proporcionada por las guías y nuevas búsquedas con información más actual.

Resultados: se vió que existían múltiples puntos controversiales, entre los que destacaron: la función utilizada para el cálculo de riesgo cardiovascular, la utilización de cifras objetivo de colesterol-LDL en el tratamiento hipolipemiente y la cifra mínima a la que se debe alcanzar, la utilización de terapia farmacológica combinada y la utilidad de nuevos fármacos. Respecto al cálculo de riesgo cardiovascular se vió que era más preciso cuanto la población a estudio era más parecida a la población de la que se obtuvo la función. La utilización de cifras objetivo, si bien se vió que estas cifras tienen una correlación con la mortalidad cardiovascular, tiene un utilidad cuestionable cuanto más se acercan a valores mínimos de colesterol-LDL. La terapia farmacológica combinada a demostrado escasa o nula reducción de la mortalidad total. La terapia alternativa a las estatinas es cuestionable debido a la escasa evidencia existente sobre la reducción de la mortalidad o bien debido a su elevada relación coste-efectividad.

Conclusiones: la guía que más se aproxima a recomendaciones razonables es la guía vasca, debido a su priorización de la reducción de la mortalidad y la seguridad farmacológica. Las guías americana y europea, parecen priorizar las reducciones de cifras de colesterol-LDL y dar menor importancia a la reducción de la mortalidad total.

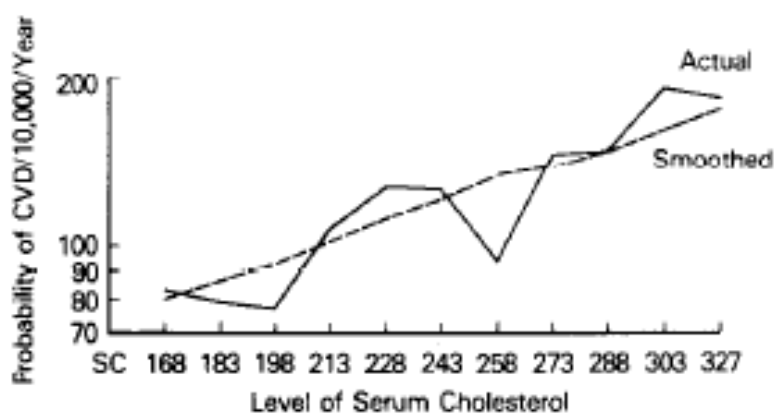
1. INTRODUCCIÓN

1.1. INFLUENCIA DEL COLESTEROL-LDL EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

La muerte por enfermedad cardiovascular (ECV) es en la actualidad la primera causa de muerte en el mundo (1). Según la OMS (1) se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los accidentes vasculares cerebrales. Entre los factores de riesgo existen algunos no modificables como la edad y el sexo, y otros que si pueden ser modificados, como son el aumento del colesterol-LDL, la tensión arterial elevada y el hábito tabáquico (2,3). Todos estos factores de riesgo favorecen la aterosclerosis, definida como el adelgazamiento y pérdida de elasticidad de la pared arterial que ocurre con la formación de la placa aterosclerótica en la íntima arterial (4), que a su vez favorece la aparición de ECV. La evidencia existente parece indicar que el control de estos factores de riesgo cardiovasculares favorece en gran medida la reducción de ECV (5,6).

Entre estos factores de riesgo se encuentra el anteriormente mencionado colesterol-LDL que, según los términos MeSH, se define como el colesterol que está unido o contenido a lipoproteínas de baja densidad, bien sea en forma de colesterol libre o de éster (7), cuyo mecanismo fisiopatológico en el proceso ateromatoso ya ha sido descrito (8). Como se muestra en la gráfica extraída del ya clásico estudio Framingham de 1976 (9), se observa que la concentración de colesterol en sangre se asocia positivamente con una mayor incidencia de ECV (**Figura 1**).

Figura 1. Relación entre el nivel de colesterol-LDL en suero y la probabilidad de evento cardiovascular (9).



1.2. INTERVENCIÓN SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL-LDL

La intervención sobre los niveles de colesterol-LDL se puede realizar a través de los cambios en los hábitos de vida o a través de intervenciones farmacológicas. Esta primera posibilidad se realiza con actividades de promoción de la salud y, si bien no parecen ser tan eficaces en los grupos de bajo riesgo cardiovascular, parecen ser especialmente útiles en los grupos de alto riesgo (5,10).

La intervención médica mediante fármacos como las estatinas parece ser eficaz en la reducción de los niveles de colesterol-LDL (11,12) y en la mortalidad por ECV (13). Por lo tanto, son los fármacos de referencia en la mayoría de guías clínicas. Respecto al resto de fármacos que se usan actualmente con este propósito (ezetimibe, fibratos, inhibidores de PCSK9...), la evidencia existente es más débil.

1.3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA CONTROL DE LOS NIVELES DE COLESTEROL-LDL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

A pesar de los aparentes beneficios de la reducción de las cifras de colesterol-LDL, se ha generado cierta controversia entre las distintas guías de práctica clínica sobre la indicación de tratamiento del colesterol-LDL en prevención primaria (14–16). Primeramente, en el cálculo del riesgo cardiovascular, ya que existen diferentes funciones para su cálculo y diferentes porcentajes de riesgo por el que se considera que un sujeto concreto debe ser tratado. Además, tampoco queda claro cuándo deben ser tratados con tratamiento farmacológico, si se debe buscar como objetivo una cifra determinada de colesterol-LDL en suero y el papel de nuevos fármacos hipolipemiantes, principalmente.

Este trabajo se ha centrado en comparar las recomendaciones de 3 guías de práctica clínica: la guía de práctica para el manejo de la dislipemia y la prevención de la enfermedad cardiovascular de la asociación americana de endocrinólogos clínicos y del colegio americano de endocrinología de 2017 (14) (a partir de ahora mencionada como guía americana), la guía del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el tratamiento de las dislipemias de 2016 (15) (a partir de ahora mencionada como guía europea) y la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular de Osakidetza de 2017 (16) (a partir de ahora mencionada como guía vasca). Por una parte, las dos primeras guías se han seleccionado por su alta repercusión a nivel global y la tercera por ser una referencia a nivel local.

A continuación se pasará a dar un breve resumen de las características de las guías que se discutirán posteriormente, prestando especial atención a los puntos controversiales.

1.3.1. GUÍA AMERICANA

La guía de la asociación americana de endocrinólogos clínicos y del colegio americano de endocrinología para el manejo de la dislipemia y la prevención de la enfermedad cardiovascular (14), recomienda la utilización de la función Framingham para el cálculo del RCV. Esta función estima el riesgo de sufrir un evento coronario en los próximos 10 años, considerando 4 grupos: riesgo alto (>20%), intermedio (10-20%) y bajo (<10%). La **Figura 2** es una tabla extraído de la guía americana (14) que recoge las variables que considera la función Framingham y da ejemplos de qué clase de pacientes podrían incluirse en cada grupo de riesgo.

Figura 2. Resumen del cálculo de riesgo cardiovascular según la guía americana (14).

Framingham Global Risk Risk factors included/questions	Risk group/ Framingham Global Risk (10-year absolute ASCVD risk)	Clinical examples
Risk assessment tool for calculating 10-year risk of having a heart attack for adults 20 and older who do not have heart disease or diabetes (using data from the Framingham Heart Study): Age: <input type="text"/> years Sex: <input type="radio"/> Female <input type="radio"/> Male Total cholesterol: <input type="text"/> mg/dL HDL cholesterol: <input type="text"/> mg/dL Smoker (in last month): <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes Systolic blood pressure: <input type="text"/> mm Hg Are you currently on any medication to treat high blood pressure: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes <div style="text-align: center;"><input type="button" value="Calculate"/></div>	High >20%	<ul style="list-style-type: none"> • Established coronary artery disease • Cerebrovascular disease • Peripheral arterial disease • Abdominal aortic aneurysm • Diabetes mellitus • Chronic kidney disease
	Intermediate 10-20%	<ul style="list-style-type: none"> • Subclinical coronary artery disease • MetS • Multiple risk factors^a • Markedly elevated levels of a single risk factor^b • First-degree relative(s) with early onset coronary artery disease
	Lower <10%	<ul style="list-style-type: none"> • May include women with multiple risk factors, MetS, or 1 or no risk factors
	Optimal <10%	<ul style="list-style-type: none"> • Optimal levels of risk factors and heart-healthy lifestyle
<ul style="list-style-type: none"> • High risk: A greater than 20% risk that you will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years. • Intermediate risk: A 10-20% risk that you will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years. • Low risk: Less than 10% risk that you will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years. <p>^aPatients with multiple risk factors can fall into any of the 3 categories by Framingham scoring. ^bMost women with a single, severe risk factor will have a 10-year risk ≤10%.</p>		

Esta tabla estima el riesgo de sufrir un evento coronario a los 10 años en base a la información obtenida de una cohorte llamada Framingham Heart Study (9). De ella se desarrolló una función que utiliza las variables edad, sexo, colesterol total, presión arterial sistólica, hábito tabáquico y HDL colesterol para la estimación del riesgo cardiovascular. La diabetes no se incluye en la ecuación ya que considera que es un factor que directamente clasifica a los pacientes en alto riesgo. La guía americana, además, recomienda utilizar otras funciones de cálculo más específicas para diferentes grupos, como la función MESA (que incluye distintas etnias en su cálculo), Reynolds (incluye historia familiar de ECV y el marcador hsCRP) o UKPDS (más específico para personas con diabetes tipo II).

Considera diferentes objetivos de tratamiento hipolipemiante según el grupo de riesgo al que pertenezca cada paciente. Así, recomienda un objetivo de colesterol LDL <130 mg/dL para el grupo de bajo riesgo, <100 mg/dL para el grupo de riesgo moderado y riesgo alto, <70 mg/dL para el grupo de muy alto riesgo, y <55 mg/dL para el grupo de riesgo extremo; como se muestra en la **Figura 3**.

Figura 3. Resumen de los grupos de riesgo cardiovascular y su objetivo de tratamiento según la guía americana (14).

Risk category	Risk factors ^a /10-year risk ^b	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Extreme risk	<ul style="list-style-type: none"> - Progressive ASCVD including unstable angina in patients after achieving an LDL-C <70 mg/dL - Established clinical cardiovascular disease in patients with DM, CKD 3/4, or HeFH - History of premature ASCVD (<55 male, <65 female) 	<55	<80	<70
Very high risk	<ul style="list-style-type: none"> - Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease, 10-year risk >20% - Diabetes or CKD 3/4 with 1 or more risk factor(s) - HeFH 	<70	<100	<80
High risk	<ul style="list-style-type: none"> - ≥2 risk factors and 10-year risk 10-20% - Diabetes or CKD 3/4 with no other risk factors 	<100	<130	<90
Moderate risk	≤2 risk factors and 10-year risk <10%	<100	<130	<90
Low risk	0 risk factors	<130	<160	NR

Abbreviations: ACS = acute coronary syndrome; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; MESA = Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; NR = not recommended; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.

^a Major independent risk factors are high LDL-C, polycystic ovary syndrome, cigarette smoking, hypertension (blood pressure ≥140/90 mm Hg or on hypertensive medication), low HDL-C (<40 mg/dL), family history of coronary artery disease (in male, first-degree relative younger than 55 years; in female, first-degree relative younger than 65 years), chronic renal disease (CKD) stage 3/4, evidence of coronary artery calcification and age (men ≥45; women ≥55 years). Subtract 1 risk factor if the person has high HDL-C.

^b Framingham risk scoring is applied to determine 10-year risk.

Reproduced with permission from Garber et al. *Endocr Pract.* 2017;23:207-238.

Para alcanzar los objetivos mencionados propone iniciar el tratamiento con recomendaciones de cambios en los hábitos de vida y tratamiento farmacológico.

Dentro de los cambios en los hábitos de vida propone ejercicio físico que incluya al menos 30 minutos al día de actividad física de moderada intensidad de 4 a 6 días semanales; cambios en la alimentación que incluyan una dieta hipocalórica, consumo de 5 frutas y vegetales diarios, cereales, pescados y carnes blancas y evite grasas saturadas y colesterol y cese del hábito tabáquico.

Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico son primariamente el uso de estatinas. En caso de no ser toleradas, se admite el uso de Ezetimibe, un fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol. En caso de no alcanzarse los objetivos con las estatinas, se pueden probar combinaciones farmacológicas, que son estatinas y ezetimibe o estatinas e inhibidores de la PCSK9. Esta última combinación está especialmente recomendada en los casos en los que no se pueda alcanzar las cifras objetivo en pacientes con enfermedad cardiovascular clínica y tratamiento máximo tolerado de estatinas.

2.3.2. GUÍA EUROPEA

La guía europea (15) recomienda la utilización de la función SCORE (3), que calcula el riesgo de evento CV mortal (Infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o muerte súbita) en 10 años. Clasifica a los pacientes según su riesgo en muy alto riesgo ($\geq 10\%$), alto riesgo (5-10%), moderado riesgo (1-5%) o bajo riesgo ($<1\%$). Al igual que en la guía americana, la diabetes clasifica directamente como individuo de alto riesgo. Además, da la posibilidad de estimar el RCV mortal y no mortal al multiplicar el primero por 3 en el caso de los hombres y por 4 en el caso de las mujeres.

La función SCORE incluye las variables sexo, edad, presión arterial sistólica, fumador actual, colesterol total y colesterol HDL y sólo se considera válida hasta los 65 años de edad. Separa las poblaciones en bajo y alto riesgo, basadas en las tasas de

mortalidad por ECV ajustadas por edad de 2012 (17) considerando el grupo de bajo riesgo las poblaciones con tasas de mortalidad $<225/100000$ varones y $<175/100000$ mujeres y considerando de alto riesgo a los países que sobrepasen por más del doble dichas tasas de mortalidad. Con esta información, da una tabla diferente para cada grupo.

Las recomendaciones para el tratamiento: para el grupo de bajo riesgo sólo recomienda intervenir si el colesterol-LDL está por encima de los 190 mg/dl, y empezar interviniendo en los hábitos de vida para, sólo en caso de no conseguir alcanzar el objetivo (115 mg/dl) iniciar el tratamiento farmacológico. En el grupo de riesgo moderado la intervención se iniciará en los hábitos de vida, al igual que en el grupo de riesgo y con el mismo objetivo (115 mg/dl), con la particularidad de que se empezará a intervenir a partir de 100 mg de colesterol-LDL. En el grupo de alto riesgo se intervendrá de igual forma a lo anteriormente mencionado en individuos con colesterol entre 70-100 mg/dl con un objetivo de <100 mg/dl o una reducción del 50% respecto al basal. En los individuos con colesterol-LDL superior a 100 mg/dl se intervendrá concomitantemente en los hábitos de vida y con un tratamiento farmacológico con los objetivos ya mencionados. Por último, en el grupo de muy alto riesgo, se considerará iniciar con intervención en hábitos de vida en sujetos con cifras inferiores a 70 mg/dl con un objetivo de mantener <70 mg/dl o una reducción del 50% de su colesterol basal. En los individuos con >70 mg/dl de colesterol-LDL se iniciará concomitantemente la intervención farmacológica y en hábitos de vida con los objetivos mencionados. Estas recomendaciones se resumen en la **Figura 4**.

Figura 4. Resumen de los objetivos de tratamiento según el grupo de riesgo extraído de la guía europea (15).

Posibles estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Riesgo CV total (SCORE), %	Concentración de cLDL				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 a < 100 mg/dl 1,8 a < 2,6 mmol/l	100 a < 155 mg/dl 2,6 a < 4,0 mmol/l	155 a < 190 mg/dl 4,0 a < 4,9 mmol/l	≥ 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
< 1	Sin intervención en lípidos	Sin intervención en lípidos	Sin intervención en lípidos	Sin intervención en lípidos	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla
Clase/Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 a < 5	Sin intervención en lípidos	Sin intervención en lípidos	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla
Clase/Nivel ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 a < 10 o riesgo alto	Sin intervención en lípidos	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes
Clase/Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes
Clase/Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

CV: cardiovascular; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

En cuanto a los cambios en los hábitos de vida, la guía europea da recomendaciones similares a la americana, salvo que da mayores explicaciones de las razones por las que deberían darse estas intervenciones. Además de las recomendaciones ya mencionadas en la guía americana, recomienda consumo moderado de alcohol en personas que consuman este tipo de bebidas habitualmente y no tengan elevación de triglicéridos, recomienda reducción de peso (IMC<25) y perímetro abdominal (<80cm en mujeres y <94 cm en varones). En cuanto a la nutrición, añade que la evidencia recogida del estudio PREDIMED (18) parece indicar que una dieta mediterránea es una medida eficaz para prevenir la enfermedad cardiovascular, y que debería ser una referencia a tener en cuenta a la hora de organizar la dieta.

En cuanto al tratamiento farmacológico, la principal recomendación son las estatinas, para lo cual da unos consejos prácticos como seleccionar la estatina y su dosis según el objetivo de reducción que se busque. El ezetimibe se considera, al igual que en la guía americana, tratamiento de segunda línea ante intolerancia de estatinas o tratamiento de combinación. Los inhibidores de la PCSK9 se reservan para

individuos con colesterol LDL muy elevado a pesar del tratamiento o que no toleren las estatinas e individuos de grupo de muy alto RCV.

Los fijadores de ácidos biliares también pueden ser considerados en combinación pero tienen múltiples efectos adversos e interacciones.

2.3.3. GUÍA VASCA

Por su parte, Osakidetza publicó su propia guía de práctica clínica para el tratamiento de las dislipemias (16). La recomendación que da esta guía es la de la utilización de la función REGICOR (19), que es una adaptación de la función Framingham a la población española.

La guía de Osakidetza propone los siguientes grupos de riesgo: muy bajo riesgo (<5%), bajo riesgo (5-9,99%), moderado riesgo (10-14,99%) y alto riesgo (>15%).

Recomienda intervenir según el grupo de riesgo al que pertenezcan los individuos: en el grupo de riesgo de moderado y bajo riesgo (<10%) no recomienda el uso de estatinas, a no ser que las cifras de colesterol-LDL superen los 230mg/dl o las de colesterol total 320 mg/dl. En el grupo de riesgo alto (10-15%) se recomienda iniciar el tratamiento con cambios en el estilo de vida. En el caso de presentarse otros factores de riesgo cardiovascular no modificables, se iniciaría el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas inmediatamente además de los cambios en estilo de vida. En el grupo de muy alto riesgo (>15%) se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas y/o cambios en los hábitos de vida.

La guía de Osakidetza en ningún momento habla de cifras objetivo de colesterol-LDL.

Las medidas en los cambios en hábitos de vida son similares a las propuestas en la guía europea.

En cuanto a las medidas farmacológicas, la recomendación es el uso de estatinas a dosis bajas-moderadas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular y a dosis moderadas o altas en prevención secundaria. En prevención secundaria, además, propone que ante intolerancia a estatinas bien se reduzca la dosis, o se utilicen fibratos. Ante la intolerancia a ambas clases de fármacos, se recomienda el uso de ezetimibe o resinas. En ningún caso recomienda la utilización de tratamiento combinado.

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es intentar esclarecer las recomendaciones existentes, intentar hallar qué recomendaciones tienen una evidencia mayor sobre la que apoyarse y conseguir puntos en común entre las distintas guías.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se utilizaron las bases de datos de Medline a través de PubMed y la base de datos de Cochrane. Se realizó una primera búsqueda inicial en PubMed con los términos "dyslipemia guidelines" de las que se obtuvieron las principales guías que se han analizado.

Se analizaron las 3 guías seleccionadas y se compararon sus controversias para, posteriormente, revisar la bibliografía citada por las guías de práctica clínica y se hicieron nuevas búsquedas con el objetivo de compararlo con la evidencia más reciente.

5. DISCUSIÓN

Una vez recogidas las recomendaciones que ofrece cada guía, el presente trabajo ha intentado comprobar cuáles son las principales controversias, qué indicaciones tienen mejor evidencia y cuáles pueden ser más adecuadas en la práctica médica. La **Tabla 1** recoge las principales controversias que se encontraron entre las guías de práctica clínica.

Tabla 1. Principales controversias existentes entre las guías de práctica clínica analizadas.

	Guía americana	Guía europea	Guía vasca
Función de riesgo cardiovascular	FRAMINGHAM	SCORE	REGICOR
Cifras objetivo	SÍ	SÍ	NO
Objetivo máximo	<55 mg/dl	<70 mg/dl	-
Tratamiento combinado	SÍ	SÍ	NO
Inhibidores de la PCSK9	SÍ	SÍ	NO

5.1. CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El cálculo del riesgo cardiovascular consiste en calcular una aproximación de la probabilidad de un individuo concreto de padecer de enfermedad cardiovascular y es una herramienta que puede ser de utilidad al facultativo para tomar decisiones terapéuticas.

Sin embargo, como ocurre habitualmente en la práctica clínica, realizar pronósticos siempre es una tarea complicada y el riesgo cardiovascular no es una excepción. Las funciones utilizadas se sirven de los principales factores de riesgo que influyen en el desarrollo de eventos cardiovasculares y le asignan un valor en función del impacto que tienen en una población concreta que puede hacer que una función válida en un territorio no lo sea en otro. Esta última particularidad es la que ha llevado al desarrollo de actualizaciones y de funciones distintas para diferentes poblaciones con sus particularidades propias que se analizan a continuación.

5.1.1. GUÍA AMERICANA

La función que recomienda la guía americana es la función Framingham que se realizó a partir de una cohorte que comenzó en 1948 (9) con 5209 participantes de entre 28 y 62 años de edad, realizada en la ciudad de Framingham. De esta cohorte se obtuvo información muy relevante sobre los principales factores de riesgo asociados con la enfermedad cardiovascular y se desarrolló una función atendiendo a estos para predecir el riesgo de sufrir un evento cardiovascular a los 10 años.

A lo largo de los años se han ido sucediendo varias cohortes en Framingham, la última actualización que ofrece la página oficial del estudio Framingham es de 2008 (2). En ella, se recogen los datos de 8491 participantes de entre 30 y 74 años libres de ECV.

Múltiples estudios han validado las predicciones de la función Framingham en diferentes poblaciones como sujetos de alto RCV y sujetos de etnia negra, donde en ocasiones se ha observado que tiende a infraestimar el riesgo de infarto de miocardio no fatal (20–22). Sin embargo, se ha visto que no es tan eficaz en el cálculo del riesgo en poblaciones de bajo riesgo como podrían ser la población mediterránea, donde se vio que la función Framingham tiende a sobreestimar el riesgo de muerte cardiovascular (19,23).

5.1.2. GUÍA EUROPEA

En cuanto a la guía europea, la recomendación es la función SCORE (3). Para su realización, se estimó el RCV a partir de una serie de 12 cohortes europeas que agruparon un total de 205178 participantes de diferentes países, como se muestra en la **Figura 5**. Esta función utiliza las mismas variables que la función Framingham pero adaptados a la población europea y su límite superior son los 65 años.

Figura 5. Características de los estudios que se incluyeron para el desarrollo de la función SCORE (3).

Country	Study [Key reference]	Recruitment*	Component cohorts pooled	Participants	Age range	Years recruited	Participation rate
Finland	The FINRISK Study ¹⁹	RS(a) SRS-M(b)/P	4	37 296	24–64	1972/1977(a) 1982/1987(b)	80%
Russia	Collaborative US-USSR study on the prevalence of dyslipoproteinemias and ischemic heart disease in American and Soviet populations ²⁰	RS/MO		3325	37–62	1975–77	70%
Norway	Norwegian Counties Study ^{21,22}	CP	3	48 425	35–49	1974–78	88%
UK (BRHS)	British Regional Heart Study ²³	CS/GP/MO		7292	38–61	1978–80	78%
UK (Scotland)	Scottish Heart Health and Scottish MONICA cohort follow-up studies ²⁴	CS/GP		12 285	25–66	1984–87	64%
Denmark	The Glostrup Population Studies ²⁵	RS/BC/P	7	9945	29–80	1977–91	74%
Sweden	The Primary Prevention Study in Göteborg (Gothenburg) ²⁶	RS/MO		7435	47–56	1970–73	75%
Belgium	Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health (BIRNH) ²⁷	SRS		10 641	25–75	1980–84	36%
Germany	The MONICA Augsburg cohort study ²⁸	SRS-M		3968	25–65	1984–85	79%
Italy	Risk Factors and Life Expectancy (RIFLE) pooling project ²⁹	P	52	53 439	19–80	See reference	See reference
France	Paris Prospective Study ³⁰	OCC/MO		7337	43–53	1967–72	80%
Spain	Catalonia Cohort Study (1), Barcelona Multifactorial Trial (2), Factory Heart Study (3) ^{31–33}	RS(1) OCC(2,3) MO(2,3)	3	4701	25–68	1986–88(1) 1974–77(2) 1980–82(3)	75%(1) 77%(2) 83%(3)

*RS=Random Sample; SRS=Stratified Random Sample; SRS-M=Stratified Sample using MONICA protocol; CS=Cluster Sample; CP=Complete Population; P=Pooling project; BC=Birth Cohort; OCC=Occupational Cohort; MO=Men only.

Además, la función SCORE (3) ha sido calibrada para diferentes países entre los que se incluye España (24). Dicha calibración se realizó con los datos obtenidos del estudio MONICA-Catalunya entre 1994 y 1996. Se basó en una serie de suposiciones como que los grados medios de los factores de riesgo son extrapolables a todo el país. También informa de que en el año 2002 hubo en España 25.875 muertes CV ateroscleróticas entre los 40 y 74 años (90 y 228 por cada 100000 mujeres y varones,

respectivamente,) de lo que se deduce que la función de bajo riesgo es válida para esta población.

La evidencia parece indicar que la función SCORE es, al menos, tan válida como la Framingham en el cálculo del riesgo cardiovascular y que tiende a sobreestimar menos el riesgo cardiovascular (25,26), sobre todo en las poblaciones de bajo riesgo. Sin embargo, que su límite superior sean 65 años es una limitación muy importante de cara a la práctica clínica, ya que, hoy día, debido al envejecimiento de la población, es cada vez más habitual encontrar pacientes con edades superiores a los 65 años, por lo que se debería buscar una alternativa válida para edades más elevadas.

5.1.3. GUÍA VASCA

La guía vasca (16) recomienda la utilización de la función REGICOR (19). Para su realización se recogieron los datos que fueron tomando en la localidad de Gerona desde 1988 hasta 1995 a un total de 280865 personas. Además, se tomaron los datos sobre factores de riesgo cardiovascular a 1748 participantes de entre 35 y 74 años.

Se utilizó la función Framingham para calcular el RCV en estos participantes y se comparó con los datos epidemiológicos existentes. Se observó que 349/100000 hombres y 109/100000 mujeres padecieron infarto de miocardio, lo que corrobora que España se sitúa entre las poblaciones de bajo riesgo cardiovascular.

En cuanto a la estimación de ECV, Se estimaron 2425 casos de ECV en mujeres y 1181 fueron observados y en los hombres se estimaron 9919 y 3706 fueron observados (**Figura 6**). La función Framingham sobreestimó la incidencia de ECV en esta población, calculando el doble de casos en mujeres y el triple en hombres. Por tanto, a través de los datos obtenidos en este estudio, se pudo calibrar la función Framingham para esta región.

Figura 6. Comparación entre datos esperados calculados por la función Framingham y datos observados en la muestra de Gerona (19).

Table 4 Observed and expected cases of coronary deaths and non-fatal myocardial infarction in Gerona according to the average actual local myocardial infarction cumulated incidence rate 1990–97 and to the Framingham function, respectively, by age group and sex

	Average population	10 year average incidence rate per 100000 ^a	Observed number of events ^a	Expected number of events unadjusted [†]	Unadjusted ratio	Expected number of events adjusted for the Gerona means and CHD event rate [‡]	Adjusted Ratio
Men							
35–44	33962	109	370	1178	3.2	447	1.2
45–54	26536	263	698	1833	2.6	702	1.0
55–64	24861	475	1181	2935	2.5	1143	1.0
65–74	20848	699	1457	3973	2.7	1588	1.1
Overall	106207		3706	9919	2.7	3880	1.1
Women							
35–44	32594	12	39	150	3.8	103	2.6
45–54	25452	50	127	252	2.0	173	1.4
55–64	26021	135	351	775	2.2	533	1.5
65–74	23871	278	664	1248	1.9	862	1.3
Overall	107938		1181	2425	2.1	1671	1.4

^a Calculated combining the average incidence rate corresponding to consecutive sex and age groups. See details in Methods. Ratio, expected to observed ratio. [†] Calculated using the Framingham risk factor means and 10 year underlying CHD event rate in the Framingham function. [‡] Risk factor means and 10 year underlying CHD event rate of Gerona used in the Framingham function. Risk factor means refers to mean age and the proportion of population in each level of the risk factors.

La función REGICOR ha sido validada por varios estudios que demuestran su igualdad o superioridad frente a la Framingham original en varias regiones de España, aunque estima un menor número de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiente (26–28).

5.1.4. COMPARACIONES ENTRE FUNCIONES

El estudio realizado por Baena y cols. en 2005 (29) comparó las funciones SCORE y REGICOR con la Framingham original, en una población de 851 participantes en un centro de salud de Barcelona. Los datos obtenidos del mismo, parecen indicar que la función REGICOR tuvo una correlación muy buena con la función Framingham, algo comprensible ya que es una calibración de la misma, y la SCORE, por otro lado, no tuvo tan buena correlación.

De este estudio también se extrae que las funciones SCORE y REGICOR clasifican en alto riesgo a un número menor de pacientes que la función Framingham, que como se viene diciendo a lo largo del trabajo, sobreestima el RCV, sobre todo en poblaciones de bajo riesgo.

5.1.5. OTRAS FUNCIONES PARA EL CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Por su parte, González-Diego y cols. (30) realizaron su propia adaptación de la función Framingham para la población Navarra con datos obtenidos de 5197 sujetos a la cual denominaron RICORNA. A pesar de que esta adaptación no ha sido validada aún debido a la ausencia de evidencia que verifique su validez como en el caso de la función REGICOR, probablemente esta función se adapte mejor a la población concreta Navarra que la REGICOR, por tratarse de una función específica para esta población. Sin embargo, el estudio de verificación de esta función que se menciona en el artículo original aún se encuentra inacabado.

5.1.6. UTILIDAD LIMITADA DE LAS FUNCIONES DE CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Una revisión Cochrane de Collins y cols. publicada en 2017 (31) indica que el uso de tablas para el cálculo de RCV a pesar de tener un efecto en la presión arterial sistólica, colesterol y hábito tabáquico, no tiene impacto aparente en la reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, el mismo estudio declara que la información de la que obtiene sus conclusiones es pobre, debido a la mala calidad de los estudios que analizan esta variable y sugiere que nuevos estudios que presten especial atención a las variables duras como los eventos cardiovasculares podrían ayudar a obtener conclusiones en un futuro. Por lo tanto, no se deben obtener conclusiones precipitadas sobre esta revisión y continuar con la utilización de las funciones de cálculo de riesgo cardiovascular hasta que se consiga nueva evidencia que justifique una alternativa a su uso.

Las conclusiones que se pueden extraer sobre el cálculo de riesgo cardiovascular son las siguientes:

- La función Framingham ha demostrado ser válida en poblaciones con riesgo cardiovascular elevado. Sin embargo, su uso en poblaciones de bajo riesgo cardiovascular no es recomendable.
- Tanto la función SCORE como las adaptaciones de la función Framingham (como REGICOR), parecen ser una alternativa eficiente en el cálculo de riesgo cardiovascular en poblaciones de bajo riesgo cardiovascular.
- Dado que la función SCORE sólo es válida hasta los 65 años, puede ser preferible recomendar el uso de adaptaciones de la función Framingham, que son válidas hasta los 75 años.
- La recomendación de la función REGICOR en España puede ser adecuada, dado que ya ha sido validada por estudios posteriores.
- Nuevas funciones para regiones específicas podrían sustituir las recomendaciones actuales en sus poblaciones concretas.
- La utilidad de las funciones de riesgo cardiovascular, aunque sean de uso extendido, está en discusión y debe ser estudiada.

5.2. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

Una vez definidas cuáles son las posibilidades para el cálculo del RCV, se debe decidir qué grupos deben ser tratados, cuáles deberían ser las cifras de colesterol-LDL objetivo y qué tratamiento es el más adecuado y a qué dosis. Nuevamente, las distintas guías dan recomendaciones variadas para cada uno de estos puntos.

5.2.1. ANALOGÍAS ENTRE LAS GUÍAS

5.2.1.1. Tratamiento inicial con estatinas

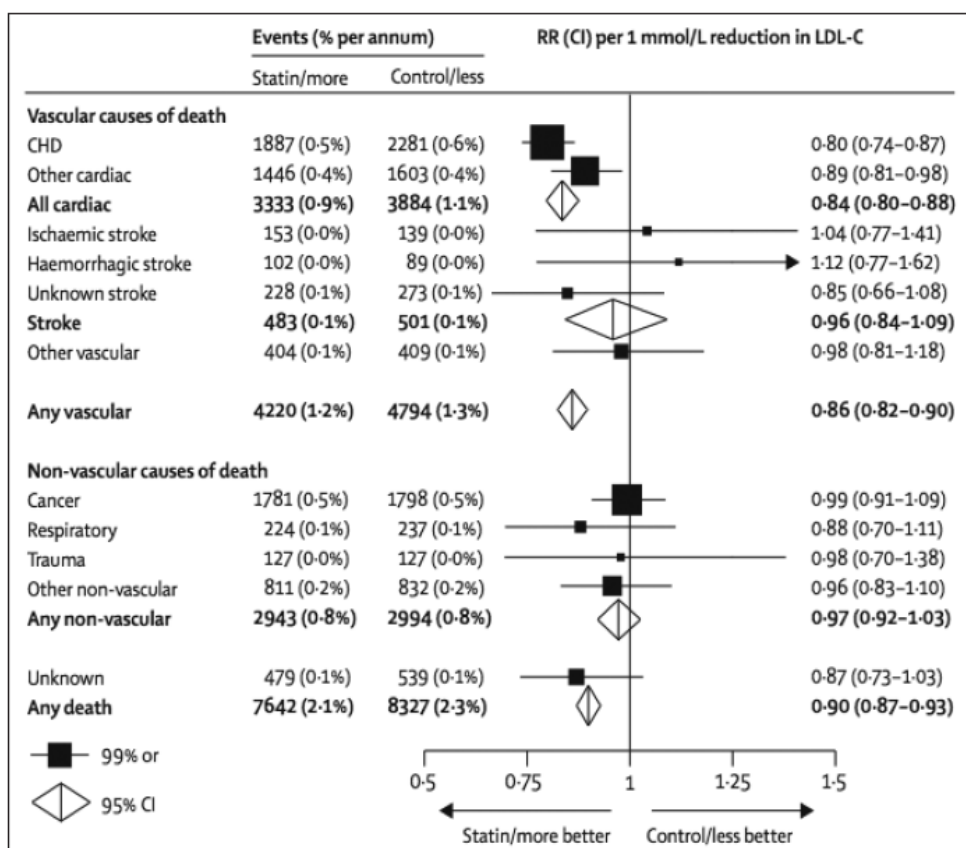
La principal concordancia entre las guías es el tratamiento con estatinas como tratamiento farmacológico inicial. Como ya se ha mencionado, el tratamiento con estatinas reduce significativamente los niveles de colesterol-LDL según revisiones sistemáticas de Cochrane (11,12), en las que se vio que atorvastatina a dosis entre 10 y 80 mg/día redujo entre 37,1% y 51,7% el colesterol-LDL y que rosuvastatina en dosis entre 10 y 40 mg/día lo redujo entre un 46% y un 55%.

Sin embargo, y a pesar de que el descenso en las cifras de colesterol-LDL resulta notable, interesa conocer si esta reducción tiene repercusiones en la prevención de eventos cardiovasculares. Para ello se realizó un metaanálisis en 2010 por Baigent C y cols. (13) que analizaba 14 ensayos clínicos con estatinas y un total de 90056 participantes cuyos resultados indicaron que la reducción de 1mmol/dl (38,66 mg/dl) de colesterol-LDL reducía no sólo el número de muertes por eventos cardiovasculares (RR: 0,86; IC95%: 0,82-0,90), si no el número de muertes por cualquier causa (RR: 0,9; IC95%: 0,87-0,93), como se ve reflejado en la **Figura 7**.

Como punto negativo, se han descrito varios efectos adversos en relación a la toma de estatinas como mialgias, miopatías, rabdomiolisis o incremento del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus. En un metaanálisis sobre efectos adversos causados por tratamiento con estatinas (32) no se observó diferencia entre el grupo control y el tratado con estatinas en ningún efecto adverso salvo en elevación de transaminasas. Sin embargo, otros estudios describen incidencias de un 10,5% pacientes con síntomas musculares (21) como las mialgias que tienen una incidencia de entre el 1,5-5% y la rabdomiolisis que se ha descrito según la FDA con una incidencia de 0,15 por cada 1000000 pacientes tratados (22). El efecto adverso más grave es la rabdomiolisis, que, aunque de muy baja incidencia, debe ser considerado por su gravedad y por esta misma razón las guías recomiendan el control de los niveles de

creatin quinasa (CK) en controles posteriores al inicio del tratamiento con estatinas si aparecieran síntomas musculares.

Figura 7. Efectos del tratamiento con estatinas sobre causas cardiovasculares y no vasculares de muerte (13).



También se ha descrito un riesgo mayor de diabetes mellitus. (RR: 1,44; IC95% 1,31-1,58) (23). En cuanto al desarrollo de diabetes, cabe esperar que sea un efecto notable en la salud cardiovascular debido a su carácter de factor de riesgo cardiovascular mayor. Sin embargo, todas las guías coinciden en que el beneficio que

producen las estatinas es superior al potencial efecto negativo que se puede causar por este efecto adverso, ya que el número de pacientes a tratar necesario para causar 1 caso de diabetes en 4 años se ha estimado en 255 (36,37).

5.2.1.2. Intervención en los hábitos de vida

También existe concordancia en qué tipo de medidas deben ser adoptadas como cambios en el estilo de vida con intención de reducir el RCV, aunque algunas guías exploran más detenidamente diferentes variables, como la extensa descripción de la nutrición en la guía europea.

La recomendación de seguir una dieta mediterránea se sustenta por la información obtenida del estudio PREDIMED (18) cuyos resultados indican una diferencia de RR de 0,70 (IC95% 0,54-0,92) en la mortalidad cardiovascular de la dieta mediterránea frente a la dieta control.

La recomendación del cese del hábito tabáquico también está consensuada entre las guías ya que, como muestran los datos obtenidos del National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (38), el consumo de tabaco aumenta entre 1,78 (IC95% : 1,69-1,77) y 2,50 (IC95% : 2,34-2,66) en hombres el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria.

A su vez, todos concuerdan en que la recomendación de ejercicio físico es útil, con reducciones del 19% de eventos coronarios con 30 minutos diarios, 5 días a la semana caminando a paso normal (39), o reducciones del 14% de riesgo de enfermedad coronario con 150 minutos semanales de actividad física en el tiempo libre (40).

En cuanto al tiempo que se debe esperar con intervención en los hábitos de vida únicamente antes de iniciar el tratamiento farmacológico, por lo general se prefiere esperar entre 3 y 6 meses para la introducción de fármacos en prevención primaria y, habitualmente, iniciar ambos tratamientos en individuos de muy alto riesgo o en prevención secundaria (14–16).

5.2.2. DISCORDANCIAS ENTRE LAS GUÍAS

Las discordancias existentes en las guías respecto a la intervención son notables. Cada una de las guías aporta diferentes estudios para apoyar sus recomendaciones, que a continuación pasarán a ser analizadas.

5.2.2.1. Grupos de riesgo

Las diferencias entre los grupos de riesgo viene dada por la diferente función de riesgo cardiovascular utilizada por cada una de las guías. Tanto la guía americana como la europea no ofrecen información sobre cuales han sido sus criterios a la hora de considerar un porcentaje de riesgo alto o bajo y la guía europea incluso declara que han sido elegidos en parte arbitrariamente y en parte en beneficios obtenidos de ensayos clínicos a los que no hace referencia. Por lo tanto, estos grupos de riesgo parecen haber sido elegidos de manera arbitraria, aunque tampoco son comparables entre ellos, ya que la función Framingham calcula el riesgo de evento coronario en 10 años y la función SCORE, sin embargo, de evento coronario mortal.

La guía de Osakidetza (16), sin embargo, justifica la clasificación que realiza de grupos de riesgo. Considera que se debe intervenir a partir del 10% de riesgo ya que la sensibilidad y la especificidad de las tablas del proyecto REGICOR, utilizando un punto de corte del 10%, son del 37% y el 88%, respectivamente. Si se utiliza un punto de corte del 15%, la sensibilidad es del 16% y la especificidad del 96% y declara que disminuir este dintel implicaría tratar a una gran parte de la población en la cual el beneficio de la intervención farmacológica no está claramente establecido.

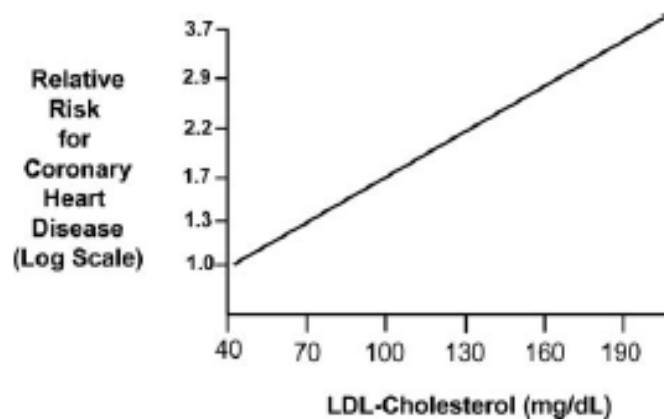
5.2.2.2. Cifras objetivo

Las cifras objetivo en la terapia hipolipemiente ha sido una de las cuestiones de mayor discusión en los últimos años. Las cuestiones a discutir en este punto son varias: si deben usarse cifras objetivo, en el caso de que se usen cuáles deben ser y en

el caso de no usarse si se deben reducir al mínimo posible o al contrario, ofrecer un tratamiento a dosis concretas independientemente de las cifras que se obtengan. Las guías americana y europea coinciden en que debe buscarse una cifra objetivo, pero difieren en cuál debe ser la cifra que se busca. La guía vasca no recomienda utilizar cifras objetivo, si no que recomienda utilizar estatinas a dosis bajas-moderadas o a dosis altas en prevención secundaria.

La cuestión de utilizar o no cifras objetivo sigue en discusión. El estudio realizado por Grundy y cols. en 2004 (27), que incluyó datos de varios ensayos clínicos, aportó información interesante respecto a determinadas cifras de colesterol-LDL objetivo. Como se muestra en la Figura 8, la relación entre el nivel de colesterol-LDL en sangre y la reducción relativa de infarto agudo de miocardio es continua pero no lineal, observándose un incremento más marcado de estos eventos cuanto mayor es el nivel de colesterol-LDL. De modo que, el beneficio de la reducción de las cifras de colesterol-LDL es mayor cuanto mayores son estas cifras, y se va atenuando cuando más nos acercamos a cifras bajas.

Figura 8. Relación entre las cifras de colesterol-LDL en sangre y el riesgo relativo de padecer enfermedad coronaria (41).

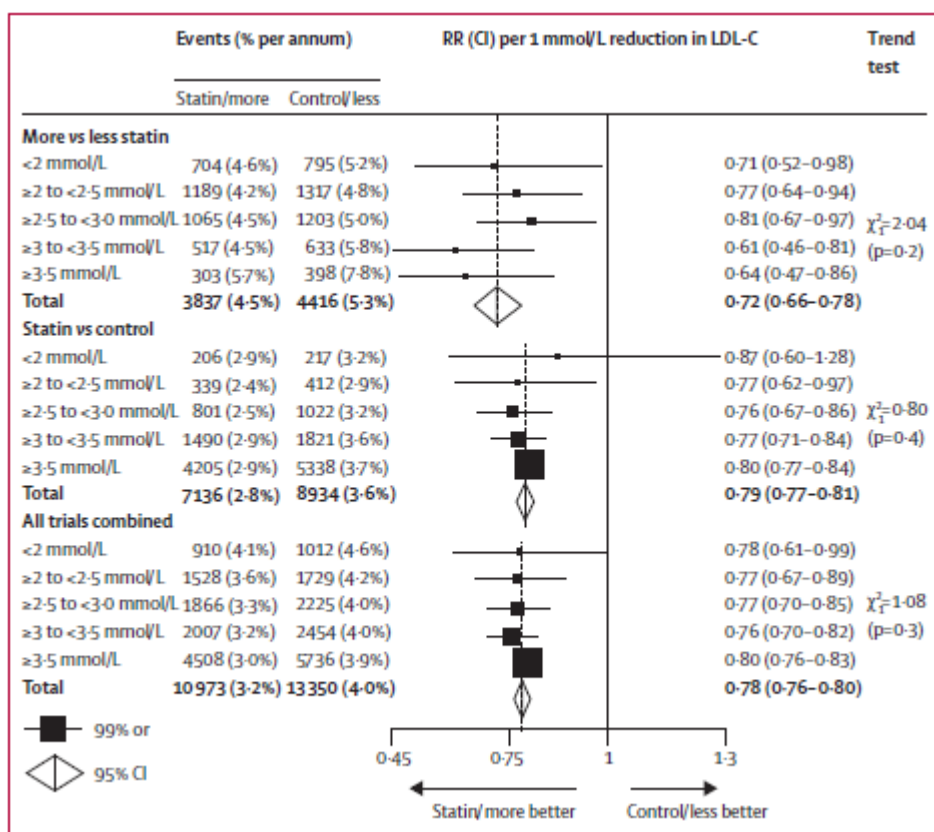


El estudio justifica los objetivos de <100 mg/dL y <70 mg/dL por separado. Para el objetivo de colesterol-LDL <100 mg/dL sostiene que es un objetivo que según los estudios analizados es alcanzado por algo más de la mitad de los pacientes de alto riesgo tratados con las dosis estándar de estatinas, y que en el resto que no alcanzan dicha cifra, se puede añadir un hipolipemiante adicional. En cuanto al objetivo de <70 mg/dL, la evidencia existente es menos clara. Evidentemente, se produce una reducción adicional en los eventos coronarios (de entre 20% y 30% respecto a los 100 mg/dL), pero usualmente suelen requerir dosis mayores o tratamientos combinados para alcanzar estos objetivos. De esta forma, el artículo recomienda reservar este objetivo para aquellos pacientes de muy alto riesgo.

Esta información fue ampliada por el metaanálisis realizado por el Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT) en 2010 (42) y que incluyó 26 ensayos clínicos con un total de 169138 participantes, estudiando la reducción de riesgo de eventos cardiovasculares mayores en relación a la reducción de colesterol-LDL más o menos intensiva. En este metaanálisis se vio que tratamientos más intensivos, es decir, con mayor reducción de colesterol-LDL, ofrecían resultados superiores en la prevención de eventos cardiovasculares. Por cada mmol/L (1 mmol/L de colesterol-LDL = 38.61 mg/dL colesterol-LDL) de colesterol-LDL se reducía a una quinta parte por año el número de eventos cardiovasculares mayores (RR: 0,78; IC95% 0,76-0,80; $p < 0,0001$). Estos datos se reflejan en la **Figura 9**.

Además, en el mismo estudio se muestra que reducción por debajo de 70 mg aportan igualmente beneficio (RR: 0,63; IC99% 0,41-0,95; $p = 0,004$).

Figura 9. Efectos sobre la reducción de eventos cardiovasculares por cada mmol de colesterol-LDL reducido con tratamiento hipolipemiante (42).



La guía americana fundamenta su recomendación de reducir las cifras de colesterol-LDL por debajo de 55mg/dL en el grupo de riesgo extremo en los resultados obtenidos en el trabajo denominado IMPROVE-IT (43), de Cannon y cols. de 2015 que comparó dos grupos de pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo (18144 pacientes) y que fueron tratados posteriormente bien con simvastatina o bien con simvastatina + ezetimibe. Los resultados mostraron que el grupo tratado con la doble terapia descendió el colesterol-LDL de media a 53,7 mg/dL mientras que el grupo en monoterapia lo descendió a 69,5 mg/dL. Además, se vió que en el grupo de doble terapia el evento primario (definido como muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal o angina inestable que requiere hospitalización), apareció en un 32,7% de los casos, mientras que en el grupo de monoterapia fue de un 34,7% con

una diferencia estadísticamente significativa (HR: 0,936; IC95% 0,89-0,99; p=0,016).

Este resultado, a pesar de ser estadísticamente significativo, tiene unas implicaciones discutibles. La reducción absoluta de riesgo sería tan sólo de un 2% a costa de añadir un fármaco más, lo que implicaría un NNT de 50, con los efectos adversos que este nuevo fármaco pudiera ocasionar, si bien en el mismo trabajo se dice que en ambos grupos los efectos adversos fueron iguales.

Todo esto parece reforzar la idea beneficiosa de utilizar cifras objetivo, que aportan mayor beneficio cuanto más se reduzcan, sin embargo, los principales contrapuntos a estos objetivos podrían ser: efectos adversos relacionados con cifras de colesterol-LDL excesivamente bajas, dificultad excesiva para alcanzar dichos objetivos y beneficio escaso de cifras extremadamente bajas.

En cuanto a los efectos perjudiciales de alcanzar cifras extremadamente bajas, el trabajo de Grundy y cols. (41) ya mencionaba que se habían descrito casos de hemorragia cerebral y nuevos eventos de cáncer en algunos trabajos epidemiológicos (44,45), aunque no se pudo demostrar una relación causa-efecto entre este efecto adverso y los niveles de colesterol y según el propio texto la mayoría de autores lo ha atribuido a algún factor de confusión. En el trabajo del CTT mencionado anteriormente (42), no se vieron diferencias en efectos adversos en eventos cerebrales (RR: 1,12; IC95% 0,77-1,62; p=0,2) o cáncer (RR: 1,00; IC95% 0,96-1,04; p=0,9), entre los grupos de tratamiento hipolipemiante intensivo y moderado. Otros trabajos como el estudio FOURIER (46) en el que se alcanzaron cifras extremadamente bajas de colesterol-LDL (30 mg/dL de media en uno de los grupos) no vieron mayores efectos adversos relacionados con ninguna causa, salvo por efectos locales en el lugar de inyección vinculados a las características del fármaco a estudio (2,1% vs. 1,6%). Por lo tanto, no parece que existan efectos adversos conocidos hoy día por alcanzar cifras extremadamente bajas de colesterol-LDL. Sin embargo, debe recordarse que estos estudios duraban de media 5,1 años en el trabajo del CTT (42) y de 2,2 años en el estudio FOURIER (32), por lo que aún no se

dispone de evidencia sobre los posibles efectos de cifras extremadamente bajas a largo plazo.

El siguiente punto a discutir es si es posible alcanzar estas cifras o requieren un esfuerzo terapéutico excesivo, con la inclusión de varios fármacos o el incremento de las dosis a niveles. Como se menciona en la guía europea (15) se debe tener en cuenta el nivel inicial de colesterol-LDL, ya que alcanzar o no las cifras objetivo dependerá en gran medida de esta condición inicial. Como se describe en el estudio de Weng y cols. (47), tenemos unas cifras esperables de reducción del colesterol-LDL teniendo en cuenta el nivel inicial, en tanto que sólo las estatinas más potentes (atorvastatina y rosuvastatina) reducirán estos niveles más allá de un 40%, con reducciones entre 37,1% a 51,7% en el caso de la atorvastatina (48) y de 46% a 55% en el caso de la rosuvastatina (49). Como ya se ha mencionado anteriormente en el estudio de Grundy y cols. (27), el objetivo de <100 mg/dL es un objetivo de colesterol-LDL alcanzable por algo más de la mitad de los pacientes de alto riesgo tratados con las dosis estándar de estatinas, ya que, con un cálculo aproximado en condiciones teóricas, aquellos pacientes que inicien el tratamiento con las estatinas mencionadas con un nivel inicial menor o igual a 166 mg/dL de colesterol-LDL serán capaces de alcanzarlo. Sin embargo, para el objetivo de <70 mg/dL se requeriría un nivel inicial menor o igual de 116 mg/dL que, como ya se mencionaba en el artículo de Grundy y cols. es más complicado y se reservaría para pacientes de muy alto riesgo ya que muy posiblemente se necesitarán combinaciones farmacológicas. La **Figura 10** extraída de la guía europea, muestra el porcentaje de reducción necesario para alcanzar determinadas cifras de colesterol-LDL (15). En determinados casos será necesaria la combinación farmacológica de una estatina con ezetimibe para reducir el colesterol-LDL un 23-24% adicional (37) y el evolucumab en combinación con estatina añadiría un 59% de reducción en los niveles de colesterol-LDL (46).

Figura 10. Porcentaje de reducción de colesterol-LDL necesario para alcanzar las cifras objetivo según el nivel inicial (15).

cLDL inicial		% de reducción para alcanzar el objetivo de cLDL		
mmol/l	-mg/dl	< 1,8 mmol/l (-70 mg/dl)	< 2,6 mmol/l (-100 mg/dl)	< 3 mmol/l (-115 mg/dl)
> 6,2	> 240	> 70	> 60	> 55
5,2-6,2	200-240	65-70	50-60	40-55
4,4-5,2	170-200	60-65	40-50	30-45
3,9-4,4	150-170	55-60	35-40	25-30
3,4-3,9	130-150	45-55	25-35	10-25
2,9-3,4	110-130	35-45	10-25	< 10
2,3-2,9	90-110	22-35	< 10	–
1,8-2,3	70-90	< 22	–	–

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Por lo tanto, alcanzar las cifras objetivo en las que concuerdan la guía europea (15) y la guía americana (14), de <70 mg/dL en el grupo de alto riesgo es una cifra razonable que si bien requerirá de combinaciones farmacológicas en muchos pacientes podrá ser alcanzable por una parte de ellos con una sola estatina. En cambio, la cifra <55 mg/dL que propone la guía americana (14), casi con total seguridad implicará la necesidad de combinación farmacológica y, aunque sea alcanzada, su reducción de riesgo absoluto en eventos cardiovasculares mayores será de un 2%, en el caso de la combinación con ezetimibe (43) y una reducción absoluta de un 1,5% en el caso de la combinación con evolocumab (33) una reducción que puede considerarse insignificante para el tratamiento adicional que puede ser necesario con el desconocimiento que existe hoy día sobre los posibles efectos adversos a largo plazo de las nuevas combinaciones farmacológicas y los niveles extremadamente bajos de colesterol-LDL.

Todas estas razones son el principal apoyo que utiliza la guía vasca (16) para negar completamente la recomendación de utilizar las cifras objetivo en el tratamiento hipolipemiante, considerando prioritarios los resultados de los fármacos en cuanto a variables crudas como los eventos cardiovasculares y menos importantes las variables subrogadas como pueden ser las cifras de colesterol-LDL.

5.2.2.3. Dosis en tratamiento con estatinas en prevención primaria

La cuestión de qué dosis de estatinas deben utilizarse también ha sido un tema controvertido entre las guías. La cuestión de utilizar las cifras objetivo de colesterol-LDL parece tener algo que ver, pues tanto la guía americana (14) como europea (15) recomiendan ajustar la dosis en función del objetivo que se pretenda alcanzar, y, sin embargo, la guía vasca (16) en prevención primaria siempre recomienda dosis bajas-moderadas, mientras que es en prevención secundaria donde recomienda dosis elevadas.

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, esta controversia surge del balance entre efectividad y riesgo a largo plazo desconocido. La guía vasca declara que en prevención primaria no está justificado utilizar dosis elevadas de estatinas debido a la disparidad existente entre los metaanálisis actuales sobre la reducción en la mortalidad total, que por una parte justifican el tratamiento hipolipemiante intensivo, como ya se ha visto en el estudio del CTT (39), pero declara que esta información es demasiado general al incluir grupos de todos los riesgos y en prevención tanto primaria como secundaria. Por otra parte, otras revisiones sistemáticas que analizan únicamente el tratamiento hipolipemiante en prevención primaria muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en mortalidad total entre el tratamiento con estatinas y el grupo control, (RR: 0,91; IC95% 0,83-1,01) en el metaanálisis de Ray y cols. realizado en 2010 (51) y (RR: 0,93; IC95% 0,86-1,00) en el metaanálisis de la Therapeutics Alternative de 2010 (52).

También existe disparidad entre revisiones sistemáticas más actuales. Así, la de Teng y cols. de 2015 (53), que evalúa el efecto de las estatinas en prevención primaria en pacientes mayores de 65 años, indicando que no hubo diferencia en mortalidad total entre grupos (RR: 0,96; IC95% 0,88-1,04). Contrariamente, la revisión sistemática de Major y cols. de 2015 (54), que incluía paciente de un rango etaria más amplio, indica que sí que existe una diferencia en mortalidad total (RR: 0,66; IC95% 0,49-0,88; p=0,01).

Estos datos tan dispares, junto al desconocimiento de efectos adversos a largo plazo, son los que parece que llevan a la guía vasca (16) a la recomendación intermedia de tratar únicamente con dosis bajas-moderadas en prevención primaria, que, además, aporta que el NNT para evitar un evento cardiovascular mayor en el grupo de bajo riesgo es de 167 (55). Las otras guías (14,15), sin embargo, se fundamentan principalmente en el estudio del CTT (42) para justificar el tratamiento independientemente de si se trata de prevención primaria o secundaria.

5.2.2.4. Fármacos alternativos

Por las cuestiones ya comentadas, las estatinas son el tratamiento de primera elección como tratamiento hipolipemiante y ante intolerancias, la primera recomendación que hacen las guías es cambiar de estatinas o reducir la dosis. Si a pesar de ello continúa existiendo intolerancia las posibilidades existentes son las que se discuten a continuación.

El ezetimibe es el primer fármaco que las guías europea y americana consideran ante intolerancia a estatinas. Como se indica en el estudio de Cannon y cols. (43) parece ser un fármaco útil en combinación con estatinas, y se ha descrito que reduce los niveles de colesterol-LDL en torno a un 16% (56,57). Sin embargo, no se han encontrado estudios que evalúen su influencia en la mortalidad utilizado en monoterapia. A pesar de ello, todas las guías lo consideran una terapia alternativa.

Otro grupo de fármacos que debe ser considerado es el de los fibratos. Aunque este grupo de fármacos se ha considerado clásicamente por su efecto sobre los triglicéridos, son considerados por la guía vasca la primera alternativa a las estatinas debido a su aparente efecto sobre la reducción de eventos cardiovasculares como se ve en el trabajo de Jun y cols. en 2010 (57), en el que se redujeron los eventos cardiovasculares un 10% (RR: 0,88; IC95% 0,82-0,95), sobre todo a expensas de eventos coronarios (RR: 0,87; IC95% 0,81-0,93), pero no existió tal reducción en la mortalidad total. Esta información se reafirma con estudios más actuales como el metaanálisis de Jakob y cols. de 2016 (59) o el de Wang y cols. de 2015 sobre el

tratamiento con fibratos en prevención secundaria (59), cuyos datos se asemejan a los de Jun y cols.

Los fármacos inhibidores de la PCSK9 pertenecen un grupo farmacológico relativamente reciente del que forman parte fármacos como el evolucumab y el alirocumab. Tienen la particularidad de ser administrados vía subcutánea y han demostrado ser eficaces en reducción de las cifras de colesterol-LDL y de los eventos cardiovasculares en tratamiento combinado (46). Al igual que el ezetimibe, se administran junto a una estatina para alcanzar la cifra objetivo de colesterol-LDL si no se consigue por otros medios, según la recomendación tanto de la guía americana como de la guía europea. Estas guías también los consideran una posibilidad en caso de existir intolerancia a las estatinas, ya que se ha visto que incluso en monoterapia, reducen el colesterol-LDL en torno a un 55% comparado con placebo (60,61). Si nos fijamos en la reducción de eventos cardiovasculares, en el trabajo de Schmidt y cols. (61) se observa que tiene los inhibidores de la PCSK9 que analizaron en su metaanálisis (alirocumab, bococizumab, RG7652 y evolucumab) produjeron cierta reducción contra placebo 0.91% (OR: 86; IC95% 0,80-0,92) y no hay datos suficientes para su comparación con ezetimibe en monoterapia.

5.2.2.5. Tratamiento farmacológico combinado

El tratamiento farmacológico combinado es una recomendación que realizan tanto la guía americana como la guía europea para los casos en los que no se pueda alcanzar la cifra objetivo de colesterol-LDL con la máxima dosis tolerada de estatinas. La guía vasca, contrariamente, no recomienda en ningún caso la combinación farmacológica. Esto es así debido a que según su justificación, la combinación farmacológica, no aporta reducciones en los eventos cardiovasculares (OR: 0,61; IC95% 0,22-1,71) según el metaanálisis realizado por Sharma y cols. en 2009 (63). Sin embargo, este trabajo no incluye los nuevos inhibidores de la PCSK9 y además

puede estar desactualizado. Otras revisiones sistemáticas más actuales (2012,2014) estudian esta relación analizando la influencia en las cifras de colesterol-LDL pero sin analizar la variable de mortalidad total (50,64). El estudio IMPROVE-IT, del que ya se ha hablado anteriormente, es el que da información más significativa respecto al efecto en la mortalidad total con una reducción de (HR: 0,936; IC95% 0,89-0,99; p:0,016) próxima a la no significancia estadística (43).

La combinación farmacológica de estatinas con inhibidores de la PCSK9 se estudió en el trabajo FOURIER, que también ha sido comentado anteriormente (46). En este ensayo clínico de 2017 que incluyó 27564 participantes, se comparó el efecto de evolucumab subcutáneo junto a estatinas con un placebo también subcutáneo sumado a estatinas en pacientes con niveles de colesterol-LDL >70 mg/dL en prevención secundaria de eventos cardiovasculares. La reducción del evento primario (definido como el conjunto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) fue de 1344 pacientes (9,8%) contra 1563 pacientes (11,3%) (HR: 0,85; IC95% 0,79-0,92; P<0.001), una reducción absoluta del 2% en eventos de estas características. Estos resultados pueden ser controvertidos, ya que, como se muestra en la **Figura 11** se vio que esta reducción en el evento primario fue a expensas de la reducción en la revascularización coronaria (HR: 0,78; IC95% 0,71-0,86) , infarto de miocardio (HR: 0,73; IC95% 0,65-0,82) e ictus (HR: 0,79; IC95% 0,66-0,95); mientras que la muerte cardiovascular no tuvo una reducción significativa (HR: 1,05; IC95% 0,88-1,25), al igual que la mortalidad total (HR: 1,04; IC95% 0,91-1,19). En este mismo trabajo se vio que no existían diferencias significativas en efectos adversos entre los dos tratamientos salvo efectos adversos en el lugar de la inyección, que fueron más habituales en el grupo de Evolucumab (2.1% vs. 1.6%). Una revisión sistemática realizada a finales de 2017 por Karatasakis y cols. (65) que incluyó 36 ensayos clínicos y un total de 45539 participantes obtuvo unas conclusiones similares al ensayo FOURIER (46), observándose mejoras en infarto miocárdico, ictus y revascularización coronaria, pero no así en muerte cardiovascular (OR: 1,01; IC95% 0,85-1,19; p=0,95) y mortalidad total (OR: 0,71; IC95% 0,47-1,09; p=0,2) (65).

En contraste con estos datos, el trabajo de Khan y cols. de 2018, (66) un metaanálisis de un conjunto de 189116 pacientes comparó el tratamiento combinado de estatinas con inhibidores de PCSK9 con estatinas con ezetimibe (OR: 0,72; IC95% 0,55-0,95) y estatinas en monoterapia (OR: 0,78; IC95% 0,62-0,97), concluyendo, al igual que los anteriores trabajos, que el tratamiento combinado con inhibidores de PCSK9 tenía reducciones de eventos significativas en infarto miocárdico, ictus y revascularización coronaria. Además, contrariamente a los anteriores trabajos, en este caso se vio que existía una mejora significativa en eventos cardiovasculares mayores comparado con los otros tratamientos. Sin embargo, también se vio que las estatinas siguen siendo el tratamiento con mayor reducción en la mortalidad total, seguido del tratamiento con inhibidores de PCSK9, que pareció ser superior al tratamiento combinado con ezetimibe.

Figura 11. Resultados del ensayo FOURIER que comparó Evolocumab + estatinas con Placebo + estatinas (46).

Outcome	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value*
<i>no. of patients (%)</i>				
Primary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization	1344 (9.8)	1563 (11.3)	0.85 (0.79–0.92)	<0.001
Key secondary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	816 (5.9)	1013 (7.4)	0.80 (0.73–0.88)	<0.001
Other end points				
Cardiovascular death	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88–1.25)	0.62
Due to acute myocardial infarction	25 (0.18)	30 (0.22)	0.84 (0.49–1.42)	
Due to stroke	31 (0.22)	33 (0.24)	0.94 (0.58–1.54)	
Other cardiovascular death	195 (1.4)	177 (1.3)	1.10 (0.90–1.35)	
Death from any cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91–1.19)	0.54
Myocardial infarction	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65–0.82)	<0.001
Hospitalization for unstable angina	236 (1.7)	239 (1.7)	0.99 (0.82–1.18)	0.89
Stroke	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Ischemic	171 (1.2)	226 (1.6)	0.75 (0.62–0.92)	
Hemorrhagic	29 (0.21)	25 (0.18)	1.16 (0.68–1.98)	
Unknown	13 (0.09)	14 (0.10)	0.93 (0.44–1.97)	
Coronary revascularization	759 (5.5)	965 (7.0)	0.78 (0.71–0.86)	<0.001
Urgent	403 (2.9)	547 (4.0)	0.73 (0.64–0.83)	
Elective	420 (3.0)	504 (3.7)	0.83 (0.73–0.95)	
Cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure	402 (2.9)	408 (3.0)	0.98 (0.86–1.13)	0.82
Ischemic stroke or transient ischemic attack	229 (1.7)	295 (2.1)	0.77 (0.65–0.92)	0.003
CTTC composite end point†	1271 (9.2)	1512 (11.0)	0.83 (0.77–0.90)	<0.001

5.2.2.6. Análisis de coste-efectividad

Como último punto a discutir, conviene revisar lo que la bibliografía dice acerca del coste-efectividad del tratamiento hipolipemiante. Las tres guías coinciden en que la intervención en los hábitos de vida es la medida más costo efectiva y, además, también coinciden en que el tratamiento con estatinas es coste-efectivo, debido a la combinación de su efectividad con su, por lo general, bajo coste. Si bien, como se explica en la guía vasca, este hecho puede ser más discutible en la prevención primaria de grupos de bajo riesgo, debido a que el NNT para evitar un evento cardiovascular mayor en 10 años asciende a 167 pacientes (66).

La discusión en este punto se encuentra sobre los nuevos fármacos hipolipemiantes. La guía vasca considera que en el caso de los fármacos que no han demostrado una reducción significativa de la mortalidad, de ningún modo se les puede considerar costo-efectivos. El ezetimibe es el primer fármaco cuyo coste-efectividad se cuestiona. Como se ha visto, su reducción en la mortalidad fue limitada en el estudio IMPROVE-IT (HR: 0,936; IC95% 0,89-0,99; p=0,016) (43) y en los análisis de coste-efectividad realizados sobre este trabajo (67), también se vio que no es una alternativa coste-efectiva a los 5 y 10 años desde el inicio del tratamiento a día de hoy, pero que podría serlo en períodos más extensos de tiempo. Parece ser que el ezetimibe es más coste-efectivo cuanto más elevados sean los niveles de colesterol-LDL al inicio del tratamiento (68). El estudio más reciente encontrado, realizado por Davies y cols. en 2017 (69), tiene en cuenta la reducción del precio del ezetimibe debido a la pérdida de su patente en 2017, que estima en una reducción del 90% de su precio. Teniendo en cuenta tal reducción, considera que el tratamiento combinado con ezetimibe será coste-efectivo sobre la monoterapia con estatinas para la prevención secundaria de enfermedad coronaria e ictus y en prevención primaria en pacientes con >100 mg/dL de colesterol-LDL y diabéticos. A pesar de todo esto, todos los trabajos concluyen en que se necesitan más estudios a largo plazo para evaluar si realmente el ezetimibe es un fármaco coste-efectivo.

Por otra parte con los fármacos inhibidores de la PCSK9 nos encontramos con una discusión similar, con la particularidad de su elevado precio, que suele ser de entre

14100 y 14600 dólares anuales, muy elevado comparado con el precio de las estatinas que está entre 100 y 180 dólares anuales (70). Se ha visto su eficacia en el estudio FOURIER (46) en la reducción de infarto miocárdico, ictus y revascularización coronaria, pero no en la mortalidad total. El estudio de Kazi y cols. de 2016 (71) analiza estos datos y concluye que para que el tratamiento con inhibidores de la PCSK9 llegara a ser coste-efectivo, su precio tendría que reducirse de 14000 dólares anuales a 4536 dólares anuales, para alcanzar el límite de 100000 dólares por QALY (años de vida ajustados por calidad). El trabajo de Gandra y cols. de 2016 (72), sin embargo, sí que indica que el tratamiento con inhibidores de la PCSK9 podría ser un tratamiento coste-efectivo en individuos de alto riesgo cardiovascular con hipercolesterolemia o antecedentes de enfermedad arterioesclerótica. Otros trabajos más actuales, como el de Stam-Slob y cols. de 2018 (73), concuerdan con los resultados del trabajo de Gandra y cols. A pesar de ello, se debe esperar a que acabe la patente de estos fármacos para que alcancen precios más económicos, que se espera que sigan siendo elevados debido a las características de estos fármacos y realizar nuevos estudios de coste-efectividad para llegar a conclusiones definitivas.

En cuanto al tratamiento hipolipemiante las conclusiones que podemos extraer son las siguientes:

- Las estatinas han demostrado ser un fármaco seguro, eficaz y de bajo coste, por lo que se consideran el tratamiento farmacológico de primera elección.
- Siempre que sea posible, se deben aplicar las intervenciones en hábitos de vida como tratamiento inicial o concomitante al tratamiento farmacológico.
- Aunque la clasificación en grupo de riesgo sigue siendo más o menos arbitraria, se acepta que por debajo del 10% se considere un riesgo cardiovascular bajo.
- La utilización de cifras objetivo para el tratamiento hipolipemiante implica centrarse en exceso en la variable subrogada que es la cifra de colesterol-LDL en sangre. Si bien se ha visto la relación existente entre su descenso y el

descenso en los eventos cardiovasculares, las intervenciones terapéuticas deberían centrarse en la disminución de las variables crudas como la reducción de la mortalidad total.

- El objetivo de <100 mg/dL es un objetivo razonable alcanzable por la mayoría de los pacientes con monoterapia con estatinas.
- El objetivo de <70 mg/dL es un objetivo más complicado de alcanzar y probablemente requerirá tratamiento combinado.
- El objetivo de <55 mg/dL es un objetivo para el cual la mayoría de los pacientes requerirán combinación farmacológica. Con los tratamientos existentes hoy en día y valorando el coste efectividad, es un objetivo costoso de alcanzar para un beneficio ligero.
- La dosis de tratamiento con estatinas que debe utilizarse en prevención primaria sigue en discusión debido a la evidencia contradictoria respecto a su efectividad. Para la práctica clínica diaria, individualizar cada caso podría ser la elección más adecuada.
- El ezetimibe puede ser una alternativa en intolerancia a estatinas debido a su efecto moderado en las cifras de colesterol a pesar de que no exista evidencia, actualmente, sobre su impacto en la mortalidad en monoterapia. En combinación con estatinas parece tener una reducción de las cifras de colesterol-LDL y una discreta reducción de la mortalidad. Es un fármaco aparentemente seguro a corto y medio plazo y de coste aceptable que probablemente se vea reducido al haber quedado libre de patente en 2017.
- Los inhibidores de la PCSK9 pueden ser una alternativa a las estatinas en caso de intolerancia debido a su importante efecto sobre el descenso de las cifras de colesterol-LDL y a que reducen la mortalidad en monoterapia. En combinación con las estatinas, son capaces de disminuir las cifras de colesterol por debajo de 55 mg/dL, reduciendo el riesgo de infarto de miocardio, ictus y revascularización coronaria., pero no de mortalidad total.

Al igual que el ezetimibe, parecen seguros a corto y medio plazo pero su elevado precio los hacen poco costo-efectivos a día de hoy.

- Los fibratos pueden ser una alternativa en casos de intolerancia a estatinas debido a su efecto sobre la mortalidad cardiovascular.

6. CONCLUSIONES

- La función de riesgo cardiovascular recomendada para predecir el riesgo cardiovascular en poblaciones de alto riesgo es la Framingham o la SCORE para poblaciones de alto riesgo si el paciente tiene <65 años.
- La función de riesgo cardiovascular recomendada para predecir el riesgo cardiovascular en poblaciones de bajo riesgo es la REGICOR o la SCORE para poblaciones de bajo riesgo si el paciente tiene <65 años.
- Nuevas funciones específicas para regiones concretas podrían dar predicciones más precisas de riesgo cardiovascular y sustituir a las funciones actuales.
- Se necesita investigar la utilidad y el impacto en la mortalidad cardiovascular de la utilización de funciones de cálculo de riesgo cardiovascular.
- La intervención en hábitos de vida en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado es la primera medida a tener en cuenta debido a su efectividad y favorable relación coste-efectividad.
- Las estatinas son el tratamiento farmacológico hipolipemiante de primera elección debido a su efectividad, seguridad y bajo coste.
- La utilización de cifras objetivo de colesterol-LDL en el tratamiento hipolipemiante es controvertida, pero puede ser de utilidad para el clínico y para el paciente de cara al seguimiento del tratamiento. Sin embargo, sigue siendo un indicador subrogado y debe ser prioritario basar las recomendaciones en variables crudas como la mortalidad total.

- La reducción de reducción de colesterol-LDL por debajo de 55 mg/dL es una medida que requiere en la mayoría de los casos combinación farmacológica, aporta escaso beneficio en la mortalidad total y además no es coste-efectiva, por tanto, no es recomendable.
- Es recomendable realizar el tratamiento con estatinas en prevención primaria con dosis bajas-moderadas de estatinas, debido a la escasa evidencia a favor de utilizar dosis elevadas y su elevado NNT.
- Entre los fármacos alternativos recomendados por las guías, sólo los inhibidores de la PCSK9 han demostrado una disminución significativa de la mortalidad, pero debido a su elevado coste son una alternativa poco recomendable. La recomendación de las guías de ezetimibe o fibratos es cuestionable debido a la falta de evidencia en su impacto en la mortalidad.
- La terapia farmacológica combinada ha demostrado reducciones en las cifras de colesterol y en eventos cardiovasculares, pero escasa o nula reducción de la mortalidad total. Esto, añadido a su desfavorable relación coste-efectividad, hace que su recomendación pueda ser cuestionable.
- La guía vasca prioriza en sus recomendaciones la reducción de la mortalidad y la seguridad farmacológica. Por lo tanto, parece ser la guía que mejor se adapta a las necesidades poblacionales.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Enfermedades cardiovasculares [Internet]. WHO. [citado 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
2. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 de febrero de 2008;117(6):743-53.

3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. junio de 2003;24(11):987-1003.
4. Atherosclerosis - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68050197>
5. Multiple risk factor interventions for primary prevention of cardiovascular disease in low- and middle-income countries - Uthman - 2015 - The Cochrane Library - Wiley Online Library [Internet]. [citado 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011163.pub2/full>
6. Intervenciones sobre múltiples factores de riesgo para la prevención primaria de la cardiopatía coronaria (Revision Cochrane traducida [Internet]. [citado 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/control.php?URL=/PDF-ES/CD001561.PDF>
7. Cholesterol, LDL - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 6 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=cholesterol+LDL>
8. Gao S, Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Chronic Dis Transl Med*. 25 de mayo de 2017;3(2):89-94.
9. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1 de julio de 1976;38(1):46-51.
10. Uthman OA, Hartley L, Rees K, Taylor F, Ebrahim S, Clarke A. Multiple risk factor interventions for primary prevention of cardiovascular disease in low- and middle- income countries. En: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011163.pub2/full>

11. Eficacia de la atorvastatina en la reducción del nivel de lípidos | Cochrane [Internet]. [citado 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD008226/eficacia-de-la-atorvastatina-en-la-reduccion-del-nivel-de-lipidos>
12. Efecto de la rosuvastatina sobre el colesterol | Cochrane [Internet]. [citado 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD010254/efecto-de-la-rosuvastatina-sobre-el-colesterol>
13. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 8 de octubre de 2005;366(9493):1267-78.
14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 1 de abril de 2017;23(Supplement 2):1-87.
15. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 1 de febrero de 2017;70(02):115-115.
16. GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf [Internet]. [citado 1 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf
17. GHO | By category | World Health Statistics [Internet]. WHO. [citado 6 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.1?lang=en>
18. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 4 de abril de 2013;368(14):1279-90.

19. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 1 de marzo de 2003;56(03):253-61.
20. Gander J. Factors Related to Coronary Heart Disease Risk Among Men: Validation of the Framingham Risk Score. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2014 [citado 1 de marzo de 2018];11. Disponible en: https://www.cdc.gov/pcd/issues/2014/14_0045.htm
21. Fox ER, Samdarshi TE, Musani SK, Pencina MJ, Sung JH, Bertoni AG, et al. Development and Validation of Risk Prediction Models for Cardiovascular Events in Black Adults. *JAMA Cardiol*. 1 de abril de 2016;1(1):15-25.
22. Hermansson J, Kahan T. Systematic Review of Validity Assessments of Framingham Risk Score Results in Health Economic Modelling of Lipid-Modifying Therapies in Europe. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(2):205-13.
23. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based.
24. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 1 de mayo de 2007;60(05):476-85.
25. Goh LGH, Welborn TA, Dhaliwal SS. Independent external validation of cardiovascular disease mortality in women utilising Framingham and SCORE risk models: a mortality follow-up study. *BMC Womens Health*. 26 de septiembre de 2014;14:118.
26. Cañón Barroso L, Díaz Herrera N, Cruces Muro E, Nieto Hernández T, Garrote Florencio T, Buitrago F. Capacidad predictiva, comparación y consecuencias clínicas de las tablas de Framingham-Wilson y regidor en personas atendidas en un centro de salud de Badajoz. *Rev Esp Salud Pública*. agosto de 2007;81(4):353-64.

27. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health*. enero de 2007;61(1):40-7.
28. Marrugat J, Vila J, Baena-Dí, Ez J, Miguel, Grau M, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 1 de mayo de 2011;64(05):385-94.
29. Díez B, Miguel J, García V, Del JL, Héctor Salas Gaetgens L, Sánchez Pérez R, et al. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Pública*. agosto de 2005;79(4):453-64.
30. González-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembe MJ, Viñes JJ, Vila J. Adaptación de la función de riesgo coronario de Framingham-Wilson para la población de Navarra (RICORNA). *Rev Esp Cardiol*. 1 de agosto de 2009;62(08):875-85.
31. Collins DRJ, Tompson AC, Onakpoya IJ, Roberts N, Ward AM, Heneghan CJ. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 1 de marzo de 2017;7(3):e013650.
32. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks Associated With Statin Therapy: A Systematic Overview of Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 19 de diciembre de 2006;114(25):2788-97.
33. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1 de diciembre de 2005;19(6):403-14.

34. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep.* julio de 2011;63(4):859-66.
35. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1 de mayo de 2017;27(5):396-406.
36. Wang K-L, Liu C-J, Chao T-F, Chen S-J, Wu C-H, Huang C-M, et al. Risk of New-Onset Diabetes Mellitus Versus Reduction in Cardiovascular Events With Statin Therapy. *Am J Cardiol.* 15 de febrero de 2014;113(4):631-6.
37. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials - The Lancet [Internet]. [citado 12 de marzo de 2018]. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61965-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61965-6/fulltext)
38. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014 [citado 1 de marzo de 2018]. (Reports of the Surgeon General). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
39. Zheng H, Orsini N, Amin J, Wolk A, Nguyen VTT, Ehrlich F. Quantifying the dose-response of walking in reducing coronary heart disease risk: meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 1 de abril de 2009;24(4):181-92.
40. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee I-M. Dose-Response Between Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Circulation.* 16 de agosto de 2011;124(7):789-95.
41. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol

- Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 13 de julio de 2004;110(2):227-39.
42. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 13 de noviembre de 2010;376(9753):1670-81.
 43. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 de junio de 2015;372(25):2387-97.
 44. Stemmermann GN, Chyou P-H, Kagan A, Nomura AMY, Yano K. Serum Cholesterol and Mortality Among Japanese-American Men: The Honolulu (Hawaii) Heart Program. *Arch Intern Med*. 1 de mayo de 1991;151(5):969-72.
 45. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee D-J, Sherwin R, et al. Serum Cholesterol Level and Mortality Findings for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*. 1 de julio de 1992;152(7):1490-500.
 46. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 4 de mayo de 2017;376(18):1713-22.
 47. Weng T.- C., Yang Y.- H. Kao, Lin S.- J., Tai S.- H. A systematic review and meta- analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 5 de marzo de 2010;35(2):139-51.
 48. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Atorvastatin for lowering lipids. En: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 27 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008226.pub3/full>

49. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Rosuvastatin for lowering lipids. En: The Cochrane Library [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 27 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010254.pub2/full>
50. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 1 de agosto de 2012;223(2):251-61.
51. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention: A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials Involving 65 229 Participants. *Arch Intern Med*. 28 de junio de 2010;170(12):1024-31.
52. [77] Do statins have a role in primary prevention? An update. [Internet]. Therapeutics Initiative. 2010 [citado 29 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/2010/10/18/do-statins-have-a-role-in-primary-prevention-an-update/>
53. Teng M, Lin L, Zhao YJ, Khoo AL, Davis BR, Yong QW, et al. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 1 de agosto de 2015;32(8):649-61.
54. Major RW, Cheung CK, Gray LJ, Brunskill NJ. Statins and Cardiovascular Primary Prevention in CKD: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5 de julio de 2015;10(5):732-9.
55. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*. 22 de octubre de 2013;347:f6123.
56. Pandor A., Ara R. M., Tumur I., Wilkinson A. J., Paisley S., Duenas A., et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic

review and meta- analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 6 de abril de 2009;265(5):568-80.

57. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 15 de noviembre de 2002;90(10):1092-7.
58. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 29 de mayo de 2010;375(9729):1875-84.
59. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira- González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. En: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [citado 28 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009753.pub2/full>
60. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. En: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 30 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009580.pub2/full>
61. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. En: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [citado 31 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011748.pub2/full>
62. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia- *ClinicalKey* [Internet]. [citado 31 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0735109714017276?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2F>

ieve%2Fpii%2FS0735109714017276%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F

63. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Combination Therapy and Monotherapy for Dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 3 de noviembre de 2009;151(9):622.
64. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of Combination Therapy With Statin and Another Lipid-Modifying Agent Compared With Intensified Statin Monotherapy: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 1 de abril de 2014;160(7):468.
65. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, et al. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta- Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 1 de diciembre de 2017;6(12):e006910.
66. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Riaz IB, et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol.* 23 de marzo de 2018;2047487318766612.
67. Cost-effectiveness of Simvastatin Plus Ezetimibe for Cardiovascular Prevention in Patients with a History of Acute Coronary Syndrome: Analysis of Results of the IMPROVE-IT Trial - Heart, Lung and Circulation [Internet]. [citado 30 de marzo de 2018]. Disponible en: [http://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506\(17\)31261-1/fulltext](http://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506(17)31261-1/fulltext)
68. Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* mayo de 2008;12(21):iii, xi-xiii, 1-212.

69. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States: *Journal of Medical Economics*: Vol 20, No 7 [Internet]. [citado 5 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13696998.2017.1320559?journalCode=ijme20>
70. Zodda D, Giammona R, Schifilliti S. Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. *Pharmacy*. 21 de enero de 2018;6(1):10.
71. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA*. 16 de agosto de 2016;316(7):743-53.
72. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, Lothgren M, Lindgren P, Somaratne R, et al. Cost- Effectiveness of LDL- C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. *Clin Cardiol*. junio de 2016;39(6):313-20.
73. Stam-Slob MC, Graaf Y van der, Boer A de, Greving JP, Visseren FLJ. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. *Int J Cardiol*. 15 de febrero de 2018;253:148-54.