



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

Mejorar la salud cardiovascular: estamos obligados a no perder impulso



CrossMark

To improve cardiovascular health: we are forced for not losing impulse

Jesús Millán Núñez-Cortés*, Teresa Mantilla Morató, Jose María Lobos Bejarano y Juan Pedro-Botet Montoya

Sociedad Española de Arteriosclerosis, Comunidad de Madrid, España

En los últimos años hemos asistido a un gran avance en la batalla contra la enfermedad cardiovascular, debido en parte al control de los distintos factores de riesgo modificables. En este contexto, ocupa un lugar destacado la terapia hipolipidemiante con fármacos eficaces y seguros. Las abundantes evidencias científicas al respecto quedan recogidas en las distintas y numerosas guías de práctica clínica, documentos y consensos nacionales o internacionales, algunos de los cuales son de amplia difusión y seguimiento en nuestro medio. En cierta medida, «señalan el camino» basado en las mayores y mejores evidencias, y de ahí la responsabilidad asumible en su formulación y en su aplicación.

El objetivo fundamental de una guía de práctica clínica es, incluyendo un «estado de la cuestión» y considerando las evidencias, formular recomendaciones buscando un «modelo» que sea fácil de explicar: sin contradicciones, fácil de entender, organizado de manera lógica y focalizando el interés científico, y fácil de aplicar, porque el objetivo último es ofrecer un instrumento sencillo pero simple para la práctica clínica diaria. En la actualidad, las guías de práctica clínica se han convertido en un instrumento fundamental en nuestra actividad asistencial, ya que facilitan la toma de decisiones clínicas a los profesionales de la salud. Pero elaborar un documento de esta índole tiene algunos riesgos. Al pretender formular mensajes sencillos y asumibles que aporten una cierta novedad, pueden aparecer documentos que a veces con argumentos incompletos cuando no sesgados

podrían ser causa de una oportunidad perdida para profundizar en los beneficios que ofrece el tratamiento, en el caso de que se llegaran a aplicar.

En el manejo de las dislipidemias, los documentos o guías de práctica clínica se han de fundamentar en las evidencias derivadas principalmente de los ensayos clínicos controlados para los pacientes en prevención secundaria, y para aquellos en prevención primaria no solo los ensayos clínicos, sino también en evidencias de distinto origen como, por ejemplo, epidemiológicas o genéticas en otras. Bastaría recordar los 5 estudios clínicos sobre los que se sustentan todas las evidencias posteriores en el tratamiento con estatinas de pacientes en prevención primaria (WOSCOPS, AFCAPS-TEXCAPS) y secundaria (4S, CARE, LIPID). Pero se podrían citar otros muchos que «han creado ciencia» en este terreno, no solo con estatinas, sino con otros fármacos hipolipidemiantes.

La mayoría de las guías de práctica clínica proponen acciones específicas ante situaciones clínicas frecuentes. En el terreno de las dislipidemias, la acción a tomar suele depender del nivel de riesgo individual determinado por el número de factores de riesgo presentes («cantidad» de riesgo) y por la intensidad de dichos factores («calidad» del riesgo) hasta el punto de que de este último aspecto va a depender el riesgo individual en los pacientes en prevención primaria. Dicho de otra manera, la intervención terapéutica dependerá, en el caso de las dislipidemias, no solo del nivel de riesgo, sino también del nivel de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (es fácil comprender cómo una hipercolesterolemia habrá de ser tratada, lo mismo que debería suprimirse el hábito tabáquico, si es que estuviera presente, o se debiera tratar la hipertensión arterial, todo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan.nunezcortes@madrid.org
(J. Millán Núñez-Cortés).

ello al margen de que el riesgo global individual sea o no elevado).

Este razonamiento, en sí mismo, puede acarrear confusión. Existen muy pocas dudas o ninguna acerca del beneficio terapéutico en los pacientes en prevención secundaria; así como en los pacientes en prevención primaria de alto/muy alto riesgo cardiovascular. Pero quienes no comparten esta filosofía pueden todavía albergar dudas sobre qué hacer en los pacientes con hipercolesterolemia en prevención primaria con riesgo bajo o moderado. Y complicando algo más las cosas, se puede poner en duda el tratamiento en determinadas poblaciones según la edad o el género, la utilidad de los distintos grupos de fármacos, el beneficio clínico de un esfuerzo terapéutico adicional, etc. Cuestiones, muchas de ellas, que conducen al escepticismo y a la inseguridad en la implementación de las recomendaciones (el paradigma es la resistencia a las combinaciones terapéuticas), como paso previo a la limitación del esfuerzo terapéutico, a no abordar un tratamiento o en el mejor de los casos a mantener un tratamiento insuficiente, y con ello a un estancamiento en la progresión de los beneficios clínicos que nos han permitido los avances de los últimos años. Un buen ejemplo de ello son algunas de las guías clínicas generadas por la administración y que, por sus propuestas, obligan a reaccionar para no perder el impulso de la mejoría ya alcanzada en la prevención cardiovascular.

Algunas cosas que no podemos olvidar y algunos mensajes inequívocos

- El factor de riesgo lipídico se encuentra infratratado e infracontrolado en nuestro medio, y muchos pacientes siguen sin recibir el tratamiento adecuado, por lo que el grado de consecución de objetivos es alarmantemente bajo. *Por tanto, hay que recomendar un esfuerzo adicional para mejorar esta situación y alcanzar los objetivos terapéuticos, incluidos los más exigentes (colesterol LDL < 70 mg/dl) empleando los fármacos más eficaces, potentes y seguros, o la combinación de ellos si es preciso.*
- La reducción de los niveles elevados de colesterol LDL es un objetivo principal en prevención cardiovascular. Puede haber controversia acerca de cómo reducir los niveles de colesterol LDL, pero no sobre la necesidad de hacerlo. Sin embargo, no debemos olvidar que el objetivo fundamental del tratamiento de los factores de riesgo es reducir la morbimortalidad, y no solo controlar una eventual dislipidemia. *Esto significa que para reducir el riesgo cardiovascular asociado, sea cual fuere este, la reducción de colesterol LDL sigue siendo un elemento clave, al margen de que cualquier otro factor de riesgo también deba ser tratado.*
- El efecto del tratamiento hipocolesterolemia es proporcional al riesgo basal: a mayor riesgo, mayor beneficio, con un mayor beneficio absoluto en términos de reducción de episodios. *Pero en todo caso, el beneficio es indiscutible, en prevención secundaria y también en primaria, incluso en las personas con bajo riesgo.*
- Lamentablemente, la realidad indica que la mayor parte de los episodios coronarios y cardiovasculares en general ocurrirá en la población con riesgo intermedio/bajo (estudio español VERIFICA). *Por tanto, para prevenirlos siempre es preciso tratar a personas asintomáticas, sin que eso deba rechazarse a priori.*
- Es bien conocido el papel protagonista de las estatinas como fármacos hipocolesterolemiantes, pero hay que señalar nítidamente que su empleo a dosis insuficiente es causa de fracaso terapéutico. Además, carece de justificación no considerar otros fármacos hipolipemiantes cuando estos puedan estar indicados. *En consecuencia, y dado que disponemos de distintos grupos farmacológicos con diferentes perfiles terapéuticos, es una renuncia injustificada no emplear ezetimiba para alcanzar objetivos terapéuticos o un fibrato para la dislipidemia no-LDL-dependiente (solo asociado a una estatina en la dislipidemia mixta).*
- Los 2 elementos más relevantes del riesgo residual de origen lipídico en pacientes tratados con estatinas son la falta de consecución de objetivos terapéuticos en colesterol LDL, así como la dislipidemia no dependiente de LDL, que es un factor de riesgo independiente incluso cuando el colesterol LDL se encuentra controlado. En ambos casos, una intervención terapéutica adicional con ezetimiba o con fenofibrato, respectivamente, permite reducir los episodios adicionales. *No tener en consideración tales elementos para tratarlos solo contribuye a su tradicional infradiagnóstico e infracontrol, y mantenimiento de un riesgo elevado de recurrencias.*
- En el momento actual, el margen para alcanzar los objetivos terapéuticos, incluso los más exigentes, es muy razonable porque disponemos de combinaciones potentes (la más potente es la de la estatina más potente a dosis máxima + ezetimiba), y eso permite reducciones adicionales (6-7% duplicar dosis de estatina, 10-15% cambiar a estatina más potente, 15-20% asociar ezetimiba). *Por tanto, no está justificado reducir la potencia hipocolesterolemia al no emplear los fármacos a nuestro alcance, y este es un riesgo propio de las recomendaciones para el empleo de genéricos o para el control de gasto (menor empleo de mayores dosis o de los fármacos o combinaciones más potentes).*
- La dislipidemia aterogénica no se puede ignorar y su manejo es muy distinto del simple tratamiento de una hipertrigliceridemia aislada con un fibrato (sirva como ejemplo el diabético en prevención primaria). *Aun siendo el estilo de vida el primer escalón terapéutico, la dislipidemia aterogénica requiere un abordaje farmacológico individualizado porque la estatina no elimina el riesgo dependiente de triglicéridos o de colesterol HDL bajo, y generalmente obliga a asociar a la estatina un fibrato (niacina no se encuentra disponible).*
- Dado que para un mismo nivel de riesgo el colesterol LDL puede ser muy distinto el riesgo cardiovascular, el cálculo del riesgo ha de realizarse siempre con el mismo instrumento (es equivoco emplear distintos instrumentos) y, a ser posible, adaptado a la población a la que se aplica. No obstante, el tratamiento para controlar el colesterol LDL no tiene que ser uniforme, sino orientado a alcanzar un nivel óptimo para el nivel de riesgo que se trate. *En la práctica, esto encierra señalar un objetivo a alcanzar acorde con el nivel de riesgo individual, sin que se pueda sustituir un objetivo de colesterol LDL como control por la consecución de un porcentaje (teórico) de reducción*

de colesterol LDL porque se prima el empleo del fármaco con respecto a su beneficio.

- Aunque en los ensayos clínicos siempre es posible identificar un nivel de colesterol LDL óptimo asociado al mayor beneficio clínico, la reducción de la morbimortalidad cardiovascular no se ha podido asociar a la consecución de un determinado objetivo terapéutico. *En consecuencia, cuando se emplean fármacos, un razonable objetivo puede ser dicho nivel óptimo que señala el nivel específico de colesterol LDL identificable que se encuentra asociado al beneficio clínico observado.*
- La falta de objetivos terapéuticos acarrea un abordaje empírico del tratamiento y, en consecuencia, un menor seguimiento clínico y control de los efectos. *Hay que asumir, por tanto, que la ausencia de objetivos favorece un menor cumplimiento y adherencia al tratamiento, consecuencia de un menor compromiso del médico y paciente; se trata de un claro ejemplo de inercia terapéutica con infra/supra tratamiento.*
- La consideración de alto riesgo en un paciente con antecedentes de enfermedad vascular es independiente del territorio vascular afectado (coronario, cerebral o periférico). *Ante esto, es difícil justificar la limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes de alto riesgo por tratarse de uno u otro de estos territorios vasculares, siendo preciso el máximo esfuerzo sea cual fuere el territorio afectado.*
- De todas las poblaciones sobre las que es preciso intervenir, la prevención secundaria en pacientes con enfermedad vascular previa es la paradigmática y la que, habitualmente requiere más esfuerzo terapéutico, pero al mismo tiempo tiene un beneficio mayor. *Es taxativo, por tanto, que ante la necesidad de emplear dosis subóptimas, por efectos adversos o la falta de consecución de objetivos, estemos obligados a intentar mantener la potencia hipocolesterolemizante asociando fármacos o empleando los más potentes, sin margen para el conformismo con tratamientos insuficientes con efectos subóptimos.*
- Existen situaciones especiales que merecen nuestra atención, por ejemplo, los pacientes con cifras óptimas de colesterol y riesgo elevado, los pacientes diabéticos, aquellos con hiperlipidemia grave no genética, o considerar la influencia de la edad o del género. *En el momento actual, no hay ninguna base científica para señalar que tales situaciones no son beneficiarias de un enfoque terapéutico similar a igualdad de riesgo y de nivel de colesterol LDL (la relación lineal entre colesterol LDL y desarrollo de arteriosclerosis se produce para todos los niveles de colesterol LDL, cualquier edad, y ambos sexos); en consecuencia, no hay margen a la discriminación ni a restringir el esfuerzo terapéutico en ninguno de estos grupos, porque estarían infratratados.*
- Los efectos adversos de la medicación hipolipidemiante sobre todo con dosis altas de estatinas, aun siendo infrecuentes, hay que considerarlos. *Pero eso, a día de hoy, no debe ser motivo de tratamiento insuficiente cuando disponemos de un amplio margen de fármacos y posologías, y también de un control y monitorización periódica y estrecha de la respuesta terapéutica.*
- La aterosclerosis, etiología principal de la enfermedad cardiovascular, se inicia a edades relativamente tempranas de la vida. Por lo tanto, si bien el nivel

absoluto de colesterol LDL es importante, se trata solo de una medición estática, por lo que hemos de poner de relieve desde un punto de vista fisiopatológico el tiempo de exposición a dichos niveles de colesterol. *En definitiva, es crucial alcanzar los objetivos terapéuticos en colesterol LDL, pero cuanto antes mejor sobre todo en la población de alto riesgo cardiovascular.*

- Los ensayos clínicos permiten modelizar diferentes situaciones clínicas, y podemos adoptar un enfoque eminentemente práctico en las recomendaciones para la toma de decisiones, facilitando así su aplicación. *Pero su generalización es siempre problemática, ya que hay muchos grupos de pacientes que son excluidos, y resulta irrenunciable ofrecer fundamentos patogénicos y fisiopatológicos de las propuestas y, sobre todo, fundamentos farmacológicos.*

Sentido común

La confusión y la inseguridad en el abordaje de las dislipidemias representan una oportunidad perdida para aplicar el tratamiento correcto, porque un espíritu crítico de la eficacia puede ser muy perjudicial. Cualquier guía de práctica clínica debe tener coherencia interna. Debe incluir no solo algunos resultados, sino la totalidad de las evidencias publicadas sobre el tema; debe tener criterios homogéneos sobre el tema en cuestión, sin referirse solo a aspectos parciales o a un solo fármaco o dosis ignorando otros; debe explicar con rigurosidad las propuestas que se hacen sin ofrecer contradicciones; sin menoscabo de un análisis de coste-efectividad, no se debe guiar en sus recomendaciones científicas por criterios economicistas sino científicos (criterios para regular el gasto farmacéutico que tienen más una influencia farmacéutica que farmacológica). Por poner un ejemplo, podemos defender la visión de las guías americanas para el tratamiento de la hipercolesterolemia, pero de forma coherente eso implica señalar que el porcentaje de población que habrá de ser tratada será superior a que si utilizamos las guías europeas. Además, los costes terapéuticos deben evaluarse no solo a corto plazo, sino a largo plazo para poder de relieve la disminución de la morbimortalidad cardiovascular y, por tanto, el ahorro económico que ello representa. Dicho de otro modo, en la evaluación de los costes en prevención cardiovascular el gasto farmacéutico atribuible al tratamiento de las dislipidemias representa solo un aspecto parcial del problema.

La teoría lipídica de la arteriosclerosis está suficientemente avalada y la hemos de tener en consideración en la planificación terapéutica. Es inequívoco el beneficio clínico dependiente del nivel de colesterol LDL que se alcance, como lo es el hecho de que un mayor esfuerzo terapéutico nos permite alcanzar cifras inferiores de colesterol LDL y, en consecuencia, un mayor beneficio.

A día de hoy, la estrategia lógica es reducir el colesterol LDL hasta un determinado nivel —nivel óptimo o nivel objetivo— que permita reducir el riesgo de manera efectiva y eficiente. Al final tendremos que seleccionar un tratamiento para reducir el colesterol LDL según la respuesta «deseada» (en función del objetivo lipídico) o «esperada» (en función de la dosis de fármaco empleada). En este último caso, disminuir el colesterol LDL con una dosis estimada de fármaco también puede reducir el riesgo, pero se aleja de las

decisiones individualizadas de la medicina actual, además de tener claras implicaciones en el perfil de la población tratada (por exceso o por defecto) y las lógicas consecuencias económicas de ello.

1. Los fármacos hipolipemiantes han de prescribirse según nivel de riesgo y el perfil lipídico. Para calcular el nivel de riesgo se han de tener en consideración tanto los factores lipídicos como no lipídicos.
2. Algunas poblaciones son definitorias, por sí mismas, de alto riesgo: enfermedad cardiovascular de cualquier localización, hipercolesterolemia familiar, diabetes mellitus, riesgo alto según instrumentos estandarizados.
3. Al margen de enfatizar la importancia del estilo de vida, tanto si es necesario el tratamiento farmacológico como si no lo es, el colesterol LDL es el primer objetivo terapéutico, y es preciso reducirlo para reducir el riesgo cardiovascular.
4. Por todo lo anterior, la monoterapia con estatinas es la primera opción. Pero eso no excluye que otros fármacos puedan emplearse en terapia combinada cuando es necesario un esfuerzo adicional para reducir colesterol LDL, o precisamos tratar dislipidemias no exclusivamente LDL dependientes con aumento del colesterol aterogénico total.
5. La intensidad del tratamiento (intensivo, moderado o bajo) y el objetivo perseguido habrán de ajustarse al caso (riesgo alto, moderado o bajo), pero las evidencias demuestran que siempre hay beneficio clínico. De hecho, no conocemos actualmente cuál puede ser el límite de reducción más allá del cual no exista beneficio.
6. La selección de un objetivo, o alternativamente, de un efecto deseado, dependerá siempre del juicio clínico de la eficacia del tratamiento, de la relación coste-efectividad, del beneficio clínico esperado y de la seguridad, pero nunca de criterios seleccionados con fines distintos.

Estos, y no otros, son los principios que se desprenden de los 2 documentos españoles de posicionamiento que han sido publicados, y que cabe señalar como de referencia para abordar el problema. Por una parte, el posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular, que además es convergente con las opiniones publicadas por la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Cardiología. Y, por otra, el reciente Consenso sobre objetivos y pautas de actuación en pacientes de muy alto riesgo. Cualquier otro debería tener una gramática similar, aunque la lexicología fuera distinta. De lo contrario, es preciso advertir del riesgo de perder un terreno ya ganado en prevención cardiovascular.

Bibliografía recomendada

1. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl.* 2015;19:1-12.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al., 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.* 2010;376:1670-81.
3. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
4. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385:1397-405.
5. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-full report. *J Clin Lipidol.* 2014;8:29-60.
6. Galve E, Guizarro C, Masana L, Cordero A. Consenso sobre los objetivos y pautas de actuación en el control del colesterol LDL en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2015. En prensa.
7. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegria Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Clin Invest Arterioscl.* 2015;27:36-44.
8. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al., VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40-7.
9. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
10. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
11. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidaemias: The Task Force for the management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
12. Servicio Madrileño de Salud. Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular. Servicio Madrileño de Salud, 2014, N.º 5.
13. Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alam A, Furberg CD, Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol.* 2012;6:303-9.
14. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129 Suppl 2:S1-45.