



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Carga de enfermedad. Cálculo del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos



Victoria Marco-Benedí, Estíbaliz Jarauta, Martín Laclaustra y Fernando Civeira*

Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, CIBERCV, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Aragón, España

Recibido el 2 de diciembre de 2020; aceptado el 14 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Cálculo de riesgo cardiovascular;
Objetivos terapéuticos;
Prevención;
SCORE

Resumen La intervención terapéutica debe estar condicionada por el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular ateromatosa. Cuanto mayor es el riesgo, más intensa debe ser la acción. Por ello tenemos que estratificar el riesgo de los pacientes. En prevención primaria, las dos directrices principales: *American College of Cardiology* y *American Heart Association* (ACC/AHA) utilizan las «*pooled cohort equations*» (PCE) y las guías de las sociedades europeas, las tablas SCORE. Las PCE calculan riesgo de ECVA mortal y no mortal, y el SCORE calcula únicamente riesgo de ECVA mortal. En personas jóvenes es útil considerar el cálculo del riesgo a lo largo de la vida. La Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) recomienda el sistema SCORE en nuestro país. SCORE y PCE calculan para personas hasta los 70 y 75 años. La predicción y los potenciales están disponibles para personas de 80 años o más, a partir de esa edad los datos disponibles son mucho más escasos. La estratificación del riesgo en prevención secundaria puede ser útil para identificar al subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos más intensivos. Las pruebas de imagen, especialmente el calcio coronario y ecografía vascular, pueden ayudar a perfilar mejor el riesgo.

Las guías europeas señalan al colesterol LDL como objetivo terapéutico. Recomiendan iniciar tratamiento con estatinas y ascender en dosis y potencia hasta lograr los objetivos y luego el tratamiento con estatinas potentes a dosis máxima tolerada, y dar ezetimiba en caso de no alcanzar objetivos. Como tercer escalón indican los inhibidores de PCSK9 (iPCSK9). Establecen objetivos muy ambiciosos que llegan a 40 mg/dL, en aquellos sujetos con recurrencias antes de dos años de ECVA, a pesar de tratamiento con estatinas de alta intensidad e inferiores a 55 mg/dL para todos los sujetos de muy alto riesgo.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: civeira@unizar.es (F. Civeira).

KEYWORDS

Cardiovascular risk estimation;
Therapeutic goals;
Prevention;
SCORE

Burden of disease Calculation of cardiovascular risk and therapeutic objectives

Abstract Therapeutic intervention should be determined by the risk of developing atherosclerotic cardiovascular disease (CVD). The higher the risk, the more intense the action should be. This is the reason for the stratification of patient risk. In primary prevention, the two main guidelines used, the American Heart Association and the American College of Cardiology (ACC/AHA) use the Pooled cohort equations (PCE) and the guidelines of the European societies use the SCORE tables. The PCE calculates the risk of fatal and non-fatal CVD, and the SCORE calculates risk of fatal CVD only. In young people, it is useful to consider the lifetime risk calculation. The Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) recommends the SCORE system in Spain. SCORE and PCE calculate the risk for people up to 70 and 75 years of age. Prediction and potentials are available for 80 years of age and above, with the data available being much more scarce. Risk stratification in secondary prevention may be useful to identify the subgroup of patients who may benefit from more intensive treatment. Imaging tests, especially coronary calcium scans and vascular ultrasound, can help to better the profile risk.

European guidelines identify LDL cholesterol as a therapeutic target. They recommend initiating treatment with statins, and increasing dose and potency until targets are achieved, and then to treatment with potent statins at a maximum tolerated dose, and ezetimibe if targets are not achieved. As a third step, PCSK9 inhibitors are indicated. They set very ambitious targets, as low as 40 mg/dL in those subjects with recurrences before two years of CVD despite high-intensity statin therapy, and below 55 mg/dL for all very high-risk subjects.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Riesgo cardiovascular

Todas las guías actuales para la prevención de las enfermedades cardiovasculares de origen en la arteriosclerosis (ECVA) recomiendan la evaluación del riesgo total de desarrollar la enfermedad en un plazo de tiempo determinado. La intervención terapéutica debe estar condicionada por el riesgo de aparición de la ECVA: cuanto mayor es el riesgo, más intensa debe ser la acción^{1,2}.

Dichas recomendaciones se fundamentan en que la indicación de cualquier tratamiento debe estar basada en tres factores: beneficio obtenido por la intervención, perjuicios atribuidos a la intervención y esfuerzo económico, social y personal de la intervención, que son criterios especialmente relevantes al tratar factores de riesgo prevalentes, orientados a la prevención en muchos casos en sujetos asintomáticos. De este modo, una intervención como prescribir estatinas de potencia intermedia de bajo precio, por ejemplo, la simvastatina, reúne todos los requisitos: es eficaz, con escasos efectos secundarios, es muy coste-efectiva por el bajo precio de la medicación, es fácil de implementar en la mayor parte de sistemas sanitarios con sus actuales estructuras sin costes adicionales y de fácil cumplimiento por parte de una población bien informada. Pero no todos los tratamientos eficaces tienen este perfil. Por precio, por efectos secundarios o por un esfuerzo adicional no asumido por el sistema o por el individuo, en ocasiones un tratamiento eficaz, como puede ser un cambio de estilo de vida en el tratamiento de la obesidad y la dislipemia, tiene un éxito muy pobre para el esfuerzo terapéutico que requiere³.

Por ello tenemos que estratificar las intervenciones de acuerdo con criterios mucho más pragmáticos, y movernos con dos conceptos clave: el NNT (número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento) y el ENA (esfuerzo necesario para aplicar la intervención).

Hay muchos sistemas de evaluación de riesgo disponibles. Idealmente, las tablas de riesgo deberían basarse en datos de cohortes específicos de cada país, pero no están disponibles para la mayoría de los países. Las dos directrices principales en el tratamiento de la hipercolesterolemia recomiendan ecuaciones diferentes. Las guías de las sociedades americanas: *American College of Cardiology* y *American Heart Association* (ACC/AHA)² utilizan las denominadas «*pooled cohort equations*» (PCE), creadas en 2003 con el objetivo de estimar el riesgo a 10 años de desarrollar un primer evento de ECVA⁴. Utilizaron los datos de cohortes americanas con criterios de valoración adjudicados para muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular mortal o no mortal. Seleccionaron cohortes que incluían participantes afroamericanos o blancos con al menos 12 años de seguimiento: los estudios de riesgo de aterosclerosis en comunidades (ARIC), *Cardiovascular Health Study*, *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) y Framingham original y su descendencia (*Framingham Offspring Study*)^{5,6}. La ecuación PCE estima el riesgo a 10 años en sujetos entre 40 y 75 años, sin evento ECVA previo. También puede estimar el riesgo a largo plazo a partir de los 21 años de edad.

Las recientes directrices de las sociedades europeas de cardiología y arteriosclerosis (ESC y EAS, respectivamente) sobre el tratamiento de hipercolesterolemia en la prevención de las ECVA recomiendan el uso de la *Systematic*

Coronary Risk Estimation (SCORE) porque se basa en conjuntos de datos de grandes estudios de cohortes representativas europeas y porque es relativamente sencillo recalibrarla para países individuales^{1,7}. La ecuación SCORE estima el riesgo acumulado a 10 años de un primer evento ateroscлерótico fatal en prevención primaria y excluye a las personas con diabetes, enfermedad renal crónica o niveles muy altos de un factor de riesgo concreto (como ocurre con la concentración de colesterol LDL en los sujetos con hipercolesterolemia familiar), ya que todas ellas ya se encuentran generalmente en niveles altos o muy altos de riesgo de ECVA. No se necesitan modelos de estimación de riesgos para estas personas; todos necesitan una gestión activa de todos los factores de riesgo¹. Además, el sistema SCORE incluye cálculos diferentes para los países de Europa de alto riesgo y de bajo riesgo de ECVA. Si bien cualquier punto de corte es arbitrario, utilizando datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los países se clasifican como de bajo riesgo si su tasa de mortalidad por ECVA de 2016 ajustada por edad fue de < 150/100.000⁸. España está incluida entre los países de riesgo bajo.

Las características principales de estos sistemas de evaluación de riesgo y sus diferencias más notables se describen en la [tabla 1](#). Una de las diferencias principales entre los sistemas PCE y SCORE es que el primero, PCE, calcula riesgo de ECVA mortal y no mortal, y el segundo, SCORE, calcula únicamente riesgo de ECVA mortal. La razón para recomendar un sistema que estima solo eventos fatales en lugar de fatales y no fatales es que estos últimos dependen de su definición, de la realización de pruebas de diagnóstico no siempre estandarizadas y de los métodos de verificación de eventos, todos los cuales pueden variar entre estudios, lo que complica su utilización en la elaboración de la ecuación y su posterior interpretación. Para poder comparar ambos sistemas, se conoce que el riesgo de eventos totales de ECVA es aproximadamente tres veces mayor que el riesgo de ECVA fatal para los hombres, 3,5 veces mayor en mujeres y unas 2,5 veces mayor en personas mayores de 65 años. Es decir, en un varón de 55 años un riesgo de SCORE del 5% se traduce en un riesgo de ECVA mortal y no mortal del 15%¹.

Existen otras muchas ecuaciones de riesgo publicadas en los últimos años, que incorporan pequeñas variaciones en los factores de riesgo a utilizar. Muchas de ellas son específicas de un país determinado ([tabla 2](#)). En España ha sido muy utilizado el sistema de predicción basado en el estudio REGICOR, que calibra la ecuación de Framingham para nuestra población⁹. Sin embargo, en la actualidad tanto la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)¹⁰ como la de Cardiología (SEC)¹¹ recomiendan el sistema SCORE para «países de bajo riesgo» en nuestro medio.

Otros factores que modifican el riesgo de ECVA

Las ecuaciones de riesgo de PCE y SCORE reconocen que con los factores de riesgo mayores que incluyen edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, tabaco y tensión arterial se identifican muy bien con sujetos de riesgo muy elevado, pero son un porcentaje pequeño de la población, especialmente en edades medias de la vida, y que la mayor parte de ECVA ocurre en personas de riesgo intermedio. Por ese

motivo ambos sistemas recomiendan valorar otros factores de riesgo peor establecidos, pero que pueden ayudar a reclasificar a sujetos de riesgo intermedio/moderado. Este grupo de factores modificadores incluyen parámetros lipídicos como la lipoproteína(a), o la apolipoproteína B, marcadores inflamatorios como la proteína c reactiva, determinadas enfermedades como las enfermedades inflamatorias crónicas o la enfermedad renal crónica, o factores psicosociales como el estrés o la exclusión social^{1,2}. La utilización en la práctica clínica de estos marcadores no es sencilla, ya que la definición y puntos de corte son totalmente arbitrarios en la mayor parte de los factores, por lo que su utilización se deja al criterio clínico del médico. Muchos otros biomarcadores también se asocian con un mayor riesgo de ECVA, aunque se ha demostrado que pocos de ellos se asocian con una reclasificación apreciable¹³.

Riesgo absoluto, riesgo relativo y riesgo a lo largo de la vida

El riesgo absoluto corresponde a la predicción de ECVA para un período futuro determinado. Tanto en PCE como en SCORE se recomienda considerar el riesgo a 10 años. El riesgo relativo es la relación entre un determinado riesgo absoluto de ECVA y un riesgo determinado, habitualmente un riesgo absoluto bajo o bien el riesgo medio de una población determinada. El grupo de comparación de bajo riesgo se caracteriza comúnmente como el que corresponde con presión arterial menor de 120/80 mmHg, colesterol total entre 160 y 199 mg/dL, colesterol HDL ≥ 45 mg/dL para hombres y ≥ 55 mg/dL para mujeres, en personas no fumadoras y sin diabetes¹⁴. Prestar atención al riesgo relativo se aconseja en las guías de las sociedades europeas para las personas jóvenes. Un problema particular que tiene la prevención en los jóvenes con factores de riesgo extremos o múltiples factores es que tienen un riesgo absoluto a 10 años muy bajo, pero un riesgo relativo muy alto, por lo que el cálculo de este último nos ayuda a valorar mejor a eficacia de las medidas preventivas. El principal problema es que no existen recomendaciones basadas en la evidencia del beneficio de la intervención, según el riesgo relativo y, nuevamente, se deja al criterio clínico la actuación en aquellos casos de discrepancia entre el riesgo absoluto y relativo¹. Una forma sencilla de solucionar la discordancia entre riesgo absoluto y relativo es la indicación de tratamiento a todas aquellas personas con un factor de riesgo extremo con independencia de su riesgo absoluto calculado con las ecuaciones e independientemente de su edad. Al igual que ocurre en el tratamiento de la hipertensión arterial, donde todas las recomendaciones están de acuerdo en iniciar tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con hipertensión arterial grados 2 y 3 ($> 159/99$ mmHg)¹⁵, las guías americanas recomiendan iniciar tratamiento hipolipemiente con estatinas de alta potencia en sujetos ≥ 20 años con cifras de colesterol LDL ≥ 190 mg/dL. Una indicación semejante se establece en las guías europeas. Otra forma de valorar el riesgo en personas jóvenes, es considerar el cálculo del riesgo total a lo largo de la vida¹⁶. El riesgo a 20 años se puede calcular duplicando la puntuación de riesgo de Framingham a 10 años. Pencina et al. han desarrollado un algoritmo de función para predecir el riesgo a 30 años,

Tabla 1 Estratificación del riesgo cardiovascular en las dos principales recomendaciones internacionales

	AHA/ACC	ESC/EAS
Prevención primaria		
Ecuación para el cálculo de riesgo	<i>Pooled cohort equations</i>	SCORE
Tiempo predicción	10 años	10 años
Eventos predichos	Infartos e ictus mortales y no mortales	Mortalidad cardiovascular ateromatosa
Factores de riesgo	Edad, raza, sexo, colesterol, HDLc, PAS, diabetes, tabaco y tratamiento HTA	Edad, sexo, colesterol, HDLc, PAS, tabaco
Grupos de riesgo	Alto $\geq 20\%$ Intermedio $\geq 7,5-20\%$ Límite $\geq 5- < 7,5\%$ Bajo $< 5\%$	Muy alto $\geq 10\%$ Alto $\geq 5- < 10\%$ Moderado $\geq 1- < 5\%$ Bajo $< 1\%$
Factores adicionales que modifican riesgo	Historia familiar LDLc 160-189 mg/dL Síndrome metabólico Enfermedad renal crónica Proteína C reactiva Inflamación crónica Lipoproteína(a) Apolipoproteína B Índice tobillo/brazo $< 0,9$ Menopausia precoz Preeclampsia	Historia familiar Marginación social Obesidad Sedentarismo Enfermedad renal crónica (FG < 30 mL/min) Estrés psicosocial Inflamación crónica Fibrilación auricular Sida Apnea obstructiva sueño Hipertrofia ventricular izquierda Calcio coronario y/o ecografía carotídea y femoral en riesgo bajo o moderado
Prevención secundaria		
Definición	Síndrome coronario agudo, IAM, angina estable o inestable o revascularización coronaria u otra arteria, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica), aneurisma aórtico, todos ateroscleróticos	Todo evento arterioscleroso documentado, bien sea clínico o inequívoco en imagen: placa significativa en la angiografía coronaria o TAC (enfermedad coronaria multivaso con dos arterias epicárdicas principales que tienen $> 50\%$ de estenosis), o en la ecografía carotídea.
Grupos de riesgo	Muy alto riesgo Alto riesgo	Todos considerados de muy alto riesgo
Factores adicionales que modifican riesgo	Muy alto riesgo si: Eventos cardiovasculares múltiples o Evento cardiovascular + múltiples condiciones de riesgo: edad ≥ 65 años, hipercolesterolemia familiar, historia previa de revascularización coronaria, diabetes, HTA, enfermedad renal crónica (FG 15-59 mL/min), tabaquismo, LDLc ≥ 100 mg/dL, a pesar de estatinas con ezetimiba, insuficiencia cardíaca	

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; HDLc: colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad; PAS: presión arterial sistólica; LDLc: colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; FG: filtrado glomerular; IAM: infarto agudo de miocardio.

de acuerdo con los factores de riesgo convencionales que siguen siendo los predictores más sólidos¹⁷. Tanto la AHA como la ACC tienen calculadoras de riesgo a lo largo de la vida².

Riesgo en ancianos

Las ecuaciones de SCORE y PCE están diseñadas para personas hasta los 70 y 75 años, respectivamente, y ambas tienden

Tabla 2 Otras ecuaciones utilizadas en la estimación de riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular ateromatosa

Ecuación (región)	Tiempo predicción	Tipo enfermedad	Predictores
Framingham (EE. UU.)	10 años	Eventos coronarios	Sexo, edad, colesterol total, HDLc, PAS, tabaquismo, diabetes, tratamiento hipertensión
ASSIGN (Escocia)	10 años	Eventos cardiovasculares	Sexo, edad, colesterol total, HDLc, tabaquismo, diabetes, pobreza, historia familiar
QRISK2 (Inglaterra y Gales)	10 años	Eventos cardiovasculares	Sexo, edad, colesterol total/HDLc, tabaquismo, diabetes, pobreza, historia familiar, IMC, tratamiento antihipertensivo, etnia, artritis reumatoide, enfermedad renal crónica (FG < 30 mL/min), fibrilación auricular
PROCAM (Alemania)	10 años	Eventos coronarios e ictus isquémico	Sexo, edad, LDLc, HDLc, diabetes, tabaquismo, PAS
REYNOLS (EE. UU.)	10 años	Eventos cardiovasculares, incluyendo revascularización coronaria	Sexo, edad, PAS, tabaquismo, PCR, colesterol total, HDLc, antecedentes familiares de IAM (padres < 60 años), HbA1c
REGICOR (España)	10 años	Infarto miocardio mortal y no mortal, infarto silente, angina	Edad, sexo, tabaquismo, diabetes, colesterol total, HDLc, PAS, PAD
GLOBORISK (mundial)	10 años	Mortalidad cardiovascular	Sexo, edad, tabaco, PAS, diabetes, colesterol total

HDLc: colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad; PAS: presión arterial sistólica; IMC: índice de masa corporal; FG: filtrado glomerular; LDLc: colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva; IAM: infarto agudo de miocardio; PAD: presión arterial diastólica.

a sobrevalorar el riesgo en los extremos de edad avanzada, como hemos señalado anteriormente. Los diferentes ensayos clínicos de forma relativamente consistente demuestran beneficio clínico en adultos hasta los 80 años¹⁸, a partir de esa edad, los datos disponibles son mucho más escasos y las necesidades de tratamiento hipolipemiente más discutibles y, por tanto, la necesidad de una predicción de riesgo es menos importante. A medida que los adultos envejecen, son más susceptibles a los efectos secundarios y algunos riesgos pueden superar al beneficio esperado¹⁹. Lo razonable es mantener tratamientos instaurados previamente si la calidad y esperanza de vida del sujeto son buenos, y en caso de plantear el inicio de un tratamiento hipolipemiente a partir de los 80 años hacer un proceso de toma de decisiones compartido entre médicos y pacientes donde se valore comorbilidad, polifarmacia, esperanza de vida, así como las preocupaciones y expectativas del enfermo.

Riesgo en prevención secundaria

El documento de recomendaciones de las sociedades europeas califica de muy alto riesgo a un grupo importante de pacientes, entre los que incluye a toda la población con ECVA clínica, o subclínica, cualquier sujeto con hipercolesterolemia familiar junto con un factor de riesgo, sujetos con riesgo SCORE > 10% a 10 años y pacientes con filtrado glomerular < 30 mL/min¹. Esta aproximación es discutible. Hay que considerar que el riesgo en prevención secundaria es

extraordinariamente variable entre sujetos y que conocemos los factores asociados con recurrencias (tabla 3)²⁰. La estratificación del riesgo en prevención secundaria puede ser útil para identificar al subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de tratamiento con iPCSK9, como recientemente ha recomendado la SEA y que incluye a sujetos con ECVA, pero con algún factor de riesgo adicional como diabetes, enfermedad polivascular, enfermedad renal crónica o lipoproteína (a) > 50 mg/dL²¹. También las recomendaciones de las sociedades ACC y AHA clasifican a los pacientes con ECVA en dos grupos: alto y muy alto riesgo. Muy alto riesgo en caso de eventos cardiovasculares múltiples, o bien evento cardiovascular asociado con múltiples condiciones de riesgo como edad ≥ 65 años, hipercolesterolemia familiar, historia previa de revascularización coronaria, diabetes, HTA, enfermedad renal crónica (filtrado glomerular 15-59 mL/min), tabaquismo, LDLc ≥ 100 mg/dL, a pesar de estatinas con ezetimiba e insuficiencia cardíaca (tabla 1).

Papel de las técnicas de imagen cardiovascular no invasivas en la evaluación del riesgo total de enfermedad cardiovascular

Las técnicas de imagen no invasivas pueden detectar la presencia, estimar la extensión y evaluar las consecuencias clínicas del daño vascular aterosclerótico. La detección de la calcificación de las arterias coronarias con tomografía computarizada (TC), sin contraste, proporciona una buena

Tabla 3 Factores de riesgo de recurrencia de enfermedad cardiovascular ateromatosa*

Factores de riesgo	Núm. de factores	Riesgo a 7 años (%)
- Insuficiencia cardiaca	0	8,6
- Hipertensión	1	14,7
- Edad > 75 años	2	21,5
- Diabetes	3	33,1
- Enfermedad polivascular	4	48,7
- Antecedente de <i>bypass</i> coronario	≥ 5	68,4
- Enfermedad renal crónica (FG < 60 mL/min)		
- Tabaquismo		

* Datos obtenidos de Bohula EA, et al. J Am Coll Cardiol 2017;69:911-21.

estimación de la carga aterosclerótica y está fuertemente asociada con el riesgo de desarrollar ECVA²². El calcio coronario, aunque no se dispone de estudios aleatorizados para conocer el verdadero valor de su uso clínico, mejora tanto la discriminación como la reclasificación. Por ello, tanto las recomendaciones europeas como las americanas señalan su valor en sujetos con riesgo intermedio/moderado, aunque sin hacer una recomendación explícita de su utilización en la práctica clínica. En general, se debe considerar la evaluación del calcio coronario con TC en individuos con riesgo moderado en quienes el objetivo de colesterol LDL no se logra con medidas higiénico-dietéticas, y la terapia farmacológica es una opción viable. La mayoría de los pacientes con puntuaciones de calcio coronario ≥ 100 unidades de Agatston tienen un riesgo suficientemente elevado a 10 años para

empezar tratamiento hipolipemiante²³. Las guías europeas también consideran la detección de placa por ultrasonidos en arterias carótidas y femorales en la estratificación del riesgo en dos aspectos: Al igual que el calcio coronario, la presencia de placa en cualquiera de los dos territorios estaría indicada en sujetos de riesgo moderado para establecer la indicación de estatinas; y en aquellos sujetos que la ecografía demuestre estenosis ateromatosa > 50% serían considerados directamente como sujetos de muy alto riesgo. Dada la alta prevalencia de placas en la población general, incluida la población española²⁴, muy superior a la prevalencia de calcio coronario > 100 unidades Agatston, el primer supuesto sería más discutible en ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que avalen la modificación terapéutica con base en hallazgos de placa femoral o carotídea.

Tabla 4 Objetivos terapéuticos en las dos principales recomendaciones internacionales de tratamiento de la hipercolesterolemia

	AHA/ACC	ESC/EAS
Prevención primaria		
<i>Grupos de riesgo</i>		
LDLc > 190 mg/dL	Estatina alta potencia	
Diabetes 40-75 años	Estatina potencia intermedia	
Diabetes 40-75 años + factor de riesgo	Estatina alta potencia	
Diabetes 20-39 años + afectación órgano diana	Estatina potencia intermedia	
Riesgo muy alto		LDLc < 55 mg/dL + > 50% reducción
Riesgo alto	Estatina alta potencia	LDLc < 70 mg/dL + > 50% reducción
Riesgo intermedio	Estatina potencia intermedia	LDLc < 100 mg/dL
Riesgo bajo		LDLc < 116 mg/dL
Ezetimiba	Diabetes 40-75 años + riesgo > 20%, si reducción LDLc < 50% LDLc > 190 mg/dL si reducción LDLc < 50%	Fuera de objetivos con estatinas
Prevención secundaria		
Riesgo muy alto	> 50% reducción + LDLc < 70 mg/dL	LDLc < 55 mg/dL
Riesgo alto	> 50% reducción	
Fármacos no estatinas	Basado en el riesgo	Basado en la cifra de LDLc

* No establece criterio de edad.

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; LDLc: colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad.

Objetivos terapéuticos

Una vez establecido el riesgo, los sujetos se clasifican en diferentes grupos de riesgo que son relativamente semejantes para las dos recomendaciones que venimos comentando (tabla 1). Si comparamos las guías americanas y europeas, estas últimas tienden a clasificar a mayor número de sujetos como de riesgo moderado, alto y muy alto, por lo que resultan más intervencionistas que las americanas.

Con respecto a los objetivos basados en el riesgo, ambas recomendaciones siguen patrones de intervención muy diferentes. Las guías europeas señalan al colesterol LDL como objetivo terapéutico (tabla 4). Señalan objetivos de reducción porcentual y objetivos de colesterol LDL a lograr en términos absolutos. Desde el punto de vista farmacológico, recomiendan iniciar tratamiento con estatinas y ascender en dosis y potencia hasta lograr objetivos y luego los tratamientos con estatinas potentes a dosis máxima tolerada, y dar ezetimiba en caso de no lograr objetivos. Como tercer escalón indican los iPCSK9 en todos los sujetos en prevención secundaria fuera de objetivos y en aquellos en prevención primaria de muy alto riesgo, especialmente si tienen hipercolesterolemia familiar. Establecen objetivos muy ambiciosos que llegan a 40 mg/dL en aquellos sujetos con recurrencias antes de dos años de ECVA, a pesar de tratamiento con estatinas de alta intensidad, e inferiores a 55 mg/dL para todos los sujetos de muy alto riesgo¹. Estas indicaciones tan ambiciosas son un tema complicado porque no existe evidencia sólida de la eficiencia de dichas recomendaciones. Todos los ensayos clínicos aleatorizados con hipolipemiantes nos indican que cuanto más bajo el colesterol LDL, mayor beneficio²⁵, por lo que, a coste cero, todos los pacientes de alto riesgo deberían llevar triple terapia (estatina potente + ezetimiba + iPCSK9), sin importar sus cifras de colesterol LDL. Pero este no es el escenario real. Una mujer joven con hipercolesterolemia familiar, sin factores de riesgo mayores con una concentración de colesterol LDL > 200 mg/dL requería la triple terapia de por vida para llevarla a 70 mg/dL y esto supone un esfuerzo terapéutico no asumible.

A diferencia de las guías europeas, las guías de la ACC/AHA siguen fundamentándose en un tipo de fármaco, básicamente estatinas de potencia intermedia o alta, para cada nivel de riesgo²⁶. Reservando la ezetimiba solamente en determinados sujetos con hipercolesterolemia familiar o diabetes, y en sujetos de muy alto riesgo, con indicaciones todavía más restrictivas para los iPCSK9 (tabla 4).

En resumen, el tratamiento hipolipemiente tiene como objetivo fundamental reducir el riesgo de ECVA y todas las intervenciones terapéuticas deben ajustarse al riesgo basal del sujeto a tratar. Esto nos obliga a una cuantificación aproximada del riesgo absoluto y relativo del paciente a tratar. La ecuación de riesgo SCORE para países de bajo riesgo es el sistema recomendado en nuestro medio para cuantificar el riesgo de ECVA a 10 años, y las intervenciones deben modularse con base en dicho riesgo calculado. Las pruebas de imagen, especialmente el calcio coronario y la ecografía vascular, pueden ayudar a perfilar mejor el riesgo y establecer un tratamiento más adecuado en sujetos con riesgo moderado. Los estudios de intervención nos indican que el colesterol LDL cuanto más bajo mejor, pero debemos

conocer la eficiencia de cada intervención para seleccionar de forma correcta los pacientes a tratar²⁶.

Conflictos de interés

FC declara haber recibido compensaciones económicas por Advisory boards y/o conferencias de Daiichi Sankyo, Sanofi, Amgen y Ferrer, no relacionadas con la realización de este trabajo.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Lípidos y nuevos tratamientos en dislipemias», que cuenta con el patrocinio de Daiichi-Sankyo.

Bibliografía

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082–143.
3. Kazi DS, Virani SS. Implications of cost-effectiveness analyses of lipid-lowering therapies: From the policy-maker's desk to the patient's bedside. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62:406–13.
4. Goff DCJr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 25 Suppl 2:S49–73.
5. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401–8.
6. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, Goff DCJr, Howard G, Howard VJ, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA*. 2014;311:1406–15.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–74.
8. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomssen T, et al. SCORE and CONOR investigators Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1093–103.
9. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in

- a population cohort of the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385–94.
10. Armario P, Brotons C, Elosua R, Alonso de Leciñana M, Castro A, Clarà A, et al. Comentario del CEIPV a la actualización de las Guías Europeas de Prevención Vascular en la Práctica Clínica [Statement of the Spanish Interdisciplinary Vascular Prevention Committee on the updated European Cardiovascular Prevention Guidelines]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020;S1889-1837:30092–101, 14.
11. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier Á, Cosín-Sales J, et al. Expert Reviewers Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73:161–7.
12. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557–65.
13. Ruwanpathirana T, Owen A, Reid CM. Review on cardiovascular risk prediction. *Cardiovasc Ther*. 2015;33:62–70.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953–2041.
15. Jackson R. Lifetime risk: does it help to decide who gets statins and when? *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:247–53.
16. Pencina MJ, D'Agostino RBSr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: The Framingham heart study. *Circulation*. 2009;119:3078–84.
17. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary Prevention with Statin Therapy in the Elderly: New Meta-Analyses From the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. *Circulation*. 2017;135:1979–81.
18. Ho CK, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications: safety issues in the elderly. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3:35–46.
19. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:911–21.
20. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31:128–39.
21. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401–8.
22. Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2013–20.
23. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1263–74.
24. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–72.
25. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 25 Suppl 2:S1–45.
26. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1566–79.