



ARTÍCULO ESPECIAL

Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista



Juan F. Ascaso^{a,b,*} y Rafael Carmena^{a,c}

^a Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, CIBERDEM, Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, Valencia, España

^b Presidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, España

^c exPresidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, España

Recibido el 7 de julio de 2015; aceptado el 8 de julio de 2015

Disponible en Internet el 9 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Riesgo cardiovascular;
Objetivos LDL;
Apolipoproteína B (ApoB);
Colesterol no-HDL;
Tratamiento

Resumen Los autores exponen su punto de vista sobre la prevención de las enfermedades cardiovasculares, aceptando los criterios europeos ESC/EAS. Consideran que el objetivo del control lipídico, basado en objetivos de cLDL, es básico para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. En sujetos con síndrome metabólico (fundamentalmente obesidad abdominal, prediabetes y diabetes) el objetivo primario debería ser apoB o el cNo-HDL, que se correlacionan mejor con el riesgo cardiovascular.

El tratamiento debe establecerse con modificaciones del estilo de vida y control de otros factores de riesgo. Tras el cálculo del riesgo cardiovascular, en los casos indicados utilizaremos estatinas, con la potencia y dosis necesaria para conseguir objetivos. Si no se consiguen objetivos, se añadirá ezetimiba o resinas. Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK-9, recientemente aprobados en España, constituyen una interesante opción. En sujetos de muy alto riesgo cardiovascular, una vez alcanzados los objetivos de cLDL o los de apoB/cNo-HDL, se valorará añadir otros fármacos (fibratos, ácidos grasos omega-3) capaces de modificar los triglicéridos y el cHDL.

El tratamiento para reducir el riesgo cardiovascular y prevenir la enfermedad cardiovascular ha demostrado efectividad en todas las poblaciones y edades. En los sujetos mayores de 80 años deberá valorarse individualmente la situación y las morbilidades asociadas para decidir su utilización.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ascaso@uv.es (J.F. Ascaso).

KEYWORDS

Cardiovascular risk;
LDL objectives;
ApoB;
Non-HDL-cholesterol;
Management

Importance of dyslipidaemia in cardiovascular disease: A point of view

Abstract The authors present their view on the prevention of cardiovascular diseases, accepting the European ESC/EAS guidelines. They consider that the aim of the lipid control, based on LDL-C goals, is essential for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. In subjects with metabolic syndrome (mainly, abdominal obesity, pre-diabetes and diabetes), the primary objective should be apoB or Non-HDL-C, which are better associated with cardiovascular risk.

The treatment must be lifestyle changes and control of other risk factors. After calculating cardiovascular risk, statins are the first therapeutic step, with the strength and dose needed to achieve LDL-C goals. If targets are not achieved, ezetimibe or resins should be added. A new group of potent cholesterol-lowering agents, the PCSK-9 monoclonal antibodies, have recently been approved in Spain. Subjects at very high cardiovascular risk that have achieved LDL-C goals, or other objectives (apoB, Non-HDL-C), other drugs (fibrates, omega-3) capable of modifying triglycerides and HDL-C could be added, if necessary.

Treatment to reduce cardiovascular risk and prevent cardiovascular disease has proven effective in all populations and at all age groups. Subjects older than 80 years should be individually assessed, taking into consideration possible comorbidities.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad arterial caracterizada por el depósito de lipoproteínas que transportan apolipoproteína B y colesterol en el espacio subendotelial de las arterias de mediano y grueso calibre y los fenómenos inflamatorios y proliferativos que posteriormente se desarrollan. La relación causal de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con la aterosclerosis está contundentemente demostrada y su acumulación en el espacio subendotelial es uno de los primeros pasos en el desarrollo de las lesiones ateromatosas. Por consiguiente, la aterosclerosis es una enfermedad «dependiente del colesterol», iniciada por el depósito de colesterol en la íntima arterial.

Una vez penetran en el espacio subendotelial, las LDL quedan atrapadas por los proteoglicanos y sufren procesos de degradación y oxidación. Como consecuencia, se generan productos con actividad quimiotáctica para los monocitos circulantes, que atraviesan el endotelio y, transformándose en macrófagos, captan colesterol y se convierten en células espumosas, capaces de producir interleucinas proinflamatorias, factores procoagulantes, factor tisular, etc. Tras estas primeras fases, «dependientes del colesterol», se pone en marcha una cascada de respuestas inflamatorias y fibroproliferativas, con reproducción de células musculares lisas (CML) y progresión desde la lesión inicial de estrías grasas a la placa de ateroma. Las CML sintetizan y secretan proteínas de matriz extracelular que dan lugar a la cubierta fibrosa de tejido conectivo que recubre la placa y que juega un destacado papel en la estabilidad o la rotura de la placa. Tras estos fenómenos iniciales, un amplio número de factores de riesgo, clásicos y emergentes, facilitan el progresivo depósito de colesterol y lípidos en la placa, agravando los procesos inflamatorios y trombóticos y condicionando la evolución de la placa y su eventual rotura.

Prevalencia de la mortalidad por enfermedad cardiovascular

La importancia de la aterosclerosis y su secuela, la enfermedad vascular de causa isquémica, se debe fundamentalmente a su alta prevalencia en la población. Según datos de la OMS, la aterosclerosis continúa siendo la principal causa de muerte e incapacidad prematura en las sociedades desarrolladas¹. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística de 2012, la primera causa de muerte son las enfermedades isquémicas cardiovasculares, tanto en hombres como en mujeres; las 2 primeras causas de defunción son las enfermedades isquémicas del corazón y las cerebrovasculares. Estos hechos deben ser suficientemente valorados para que los profesionales de la salud y los sistemas sanitarios dupliquen su esfuerzo en la prevención cardiovascular.

Objetivo LDL en la prevención cardiovascular

Normalmente, el 75-80% del colesterol plasmático va transportado por las LDL, y el colesterol LDL (cLDL) está directamente relacionado con los niveles de colesterol total circulante y con el riesgo cardiovascular dependiente de los niveles de colesterol. Las LDL son captadas por los receptores específicos de LDL (RLDL), receptores proteicos de membrana que son saturables; por ello, si las LDL aumentan y superan la capacidad de captación de los RLDL podrán atravesar la pared arterial y depositarse en la íntima, iniciando o haciendo progresar la placa de ateroma. Así, la mayoría de los consensos sobre prevención cardiovascular de las principales sociedades científicas basan los objetivos de intervención en los niveles de cLDL (EAS y Multidisciplinar), ya que la mayor parte de estudios de intervención han relacionado los efectos beneficiosos cardiovasculares

Tabla 1 Valores deseables de cLDL

Riesgo bajo	No se establecen niveles de recomendación, solo niveles para intervención farmacológica. Si bien podrían establecerse como ideales los mismos que con riesgo moderado
Riesgo moderado	cLDL < 115 mg/dl
Riesgo alto	cLDL < 100 mg/dl
Riesgo muy alto	cLDL < 70 mg/dl

Modificado de ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias⁴.

con la disminución de los niveles plasmáticos de cLDL. Diversos estudios de intervención con estatinas han demostrado que valores de cLDL < 70 mg/dl se relacionan con disminución de episodios y de mortalidad cardiovascular en sujetos de alto riesgo. Cifras de cLDL \approx 50 mg/dl han mostrado recientemente beneficios adicionales en la prevención cardiovascular² y se relacionan con reducción del volumen de la placa y aumento de la luz vascular³.

Estos hechos justifican que los consensos promovidos por las principales sociedades científicas relacionadas con el riesgo cardiovascular consideren los valores de cLDL como la diana terapéutica fundamental para los objetivos de prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria.

Los valores deseables de cLDL según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis⁴, avaladas por 9 sociedades europeas y en España por las principales sociedades relacionadas con el riesgo vascular y por el Ministerio de Sanidad^{5,6}, se recogen en la [tabla 1](#).

Las recomendaciones publicadas en 2013 por la ACC/AHA⁷ basan la intervención en la administración de estatinas, más o menos potentes, según el riesgo cardiovascular calculado, sin tener en cuenta objetivos a alcanzar con las cifras de cLDL. Este criterio ha sido objeto de discusión y rechazo en varios foros, principalmente en Europa. Según nuestra opinión, cabría presentar 3 tipos de objeciones: 1) No todos los sujetos tratados con la misma dosis de estatinas alcanzan la misma reducción del cLDL, existiendo amplias variaciones interindividuales^{8,9}. 2) Los estudios sobre cumplimentación terapéutica demuestran una baja o insuficiente cumplimentación en un número importante de sujetos: hasta el 43% en prevención primaria y el 24% en prevención secundaria^{10,11}. Creemos que la intervención basada en objetivos ayuda al paciente y al médico a mejorar la cumplimentación. 3) En las recomendaciones de la ACC/AHA no se valora suficientemente la posibilidad de efectos secundarios con altas dosis de estatinas y los beneficios de la asociación con fármacos hipolipemiantes, como ezetimiba, que permite utilizar dosis más reducidas de estatina¹². En resumen, aunque en el fondo son diferencias de forma entre las recomendaciones europeas y americanas, nos posicionamos a favor de mantener los objetivos diana para mejorar la actuación de los médicos y la cumplimentación de los pacientes.¹³

Los beneficios del tratamiento con estatinas son bien conocidos y están suficientemente demostrados. Una reducción de 1 mmol/l (aproximadamente 39 mg/dl) se relaciona con una reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares mayores del 21% y de accidentes coronarios en un 23%¹⁴. Un hecho relevante es que el tratamiento con

estatinas durante 10 años en sujetos con bajo riesgo cardiovascular se relacionó con una reducción del 23% de episodios de infarto de miocardio no mortal con estatinas de baja potencia y una reducción del 53% con el uso de estatinas más potentes, incluyendo una reducción significativa de accidentes cerebrovasculares¹⁵. Puede afirmarse que no existe ningún subgrupo de sujetos que no se beneficien del tratamiento con estatinas, ya que la reducción de episodios mayores cardiovasculares es estadísticamente significativa en sujetos con bajo, moderado, alto o muy alto riesgo cardiovascular¹⁶. La única excepción serían las personas con más de 80 años de edad, en los que no hay evidencias claras y la utilización de estatinas debe establecerse individualizando cada caso¹⁷.

Los resultados de diferentes estudios y metaanálisis demuestran que las ventajas del tratamiento con estatinas son similares en la población con bajo riesgo cardiovascular (< 1%) a las encontradas en los grupos de riesgo moderado y alto. Es importante señalar que en los grupos de bajo riesgo la reducción de mortalidad por cualquier causa, de episodios mayores cardiovasculares y de revascularización fue significativa, sin aumento de acontecimientos adversos¹⁸.

Para conseguir los objetivos de cLDL utilizaremos cambios en el estilo de vida, control de otros factores de riesgo, dieta hipolipemiente y normocalórica y fármacos ([tabla 2](#)).

La utilización de una u otra estatina dependerá de su potencia y del porcentaje necesario de reducción de cLDL para llegar a objetivos ([tabla 3](#))^{7,19}. Tendremos que valorar, fundamentalmente, 3 aspectos: 1) Diferenciar aquellas que se catabolizan por la vía del citocromo P450 y pueden interferir con ciertos alimentos y fármacos que utilicen dicha vía, seleccionando la estatina más adecuada, decisión importante en pacientes polimedicados. La atorvastatina, la fluvastatina, la lovastatina y la simvastatina utilizan la vía metabólica CYP3A4, mientras que la pitavastatina, la pravastatina y la rosuvastatina no son catabolizadas por esta vía^{20,21}. 2) Los sujetos con insuficiencia renal tienen mayor riesgo cardiovascular y el tratamiento hipocolesterolemizante puede ser beneficioso; hipolipemiantes como atorvastatina, fluvastatina y ezetimiba pueden ser administrados sin modificación de la dosis, lo que no ocurre con el resto de estatinas, en las que hay que disminuir la dosis²². 3) La posibilidad de aparición de un nuevo caso de diabetes en sujetos con factores de riesgo de diabetes o estados prediabéticos oscila entre el 9 y el 12%, dependiendo de la estatina y de la dosis utilizada^{23,24}. Aunque los beneficios cardiovasculares del tratamiento con estatinas superan ampliamente el riesgo de desarrollar diabetes, es aconsejable, en los sujetos de riesgo, insistir sobre cambios de estilo de vida, evitar dosis elevadas de estatinas potentes

Tabla 2 Intervención según riesgo cardiovascular

Riesgo cardiovascular	Intervención no farmacológica	Intervención farmacológica
Bajo	Cambios estilo de vida, dieta hipolipemiente y corrección de otros factores de riesgo cardiovascular	Si con la intervención no farmacológica no se consiguen los objetivos de cLDL, valorar individualmente el uso de estatinas a dosis bajas o de baja potencia
Moderado	Cambios estilo de vida, dieta hipolipemiente y corrección de otros factores de riesgo cardiovascular Valorar otros factores de riesgo: edad, antecedentes familiares, obesidad abdominal, etc.	Estatinas tipo y dosis adecuada para conseguir objetivos Si no se llega a objetivos, asociar ezetimiba o resinas
Alto y muy alto	Intervención no farmacológica junto a estatinas, tipo y dosis adecuada para conseguir objetivos; si no se consiguen o el cálculo inicial demuestra imposibilidad de conseguir objetivos, asociación a ezetimiba o resinas	

Tabla 3 Potencia de las estatinas para disminuir el cLDL

Descenso cLDL, %	Estatina: dosis diaria
> 50	55-57 51-54 Rosuvastatina 40 mg
30-50	41-50 30-40 Atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 20-40 mg Atorvastatina 20-40 mg, pitavastatina 4 mg, rosuvastatina 10-20 mg Atorvastatina 10 mg, fluvastatina 80 mg, pitavastatina 1-2 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg
< 30	< 30 Fluvastatina 20-40 mg, lovastatina 10-20 mg, pravastatina 10-20 mg, simvastatina 10 mg

y monitorizar los niveles de glucemia. Con los datos actuales, las estatinas menos diabetógenas son la pravastatina y la pitavastatina^{25,26}.

Una crítica general a todas las guías es que dan un peso muy importante, para establecer el riesgo cardiovascular, a la edad; así, en edades más jóvenes la mayoría de la población tiene bajo riesgo, y con los mismos factores de riesgo, a edades superiores el riesgo es moderado o alto. Este aspecto se basa en que la enfermedad aterosclerosa se manifiesta clínicamente en sujetos por encima de los 50 años y no tiene en cuenta la progresiva acumulación de colesterol por años, que será la responsable unas décadas después del alto riesgo y del episodio cardiovascular. Algunos autores establecen el concepto de edad vascular²⁷, y la *International Atherosclerosis Society* propone establece el riesgo que el sujeto tendría a los 80 años para detectar e intervenir aquellos sujetos con mayor posibilidad de acumulación de colesterol arterial y de desarrollo de aterosclerosis, proponiendo no usar el riesgo a 10 años, periodo muy corto en la prevención y el desarrollo de la enfermedad arteriosclerosa²⁸.

Objetivo apolipoproteína B, colesterol NO-HDL, y su importancia en la población actual

El progresivo aumento en los últimos años de la prevalencia de la obesidad en nuestra sociedad ha modificado las

características de las alteraciones metabólicas y de la dislipidemia. Según la Encuesta Nacional de Salud 2012, el 17% de la población adulta española padece obesidad y un 37% tiene sobrepeso. Otro estudio, igualmente a nivel nacional, encontró alteraciones del metabolismo lipídico en el 30% de la población, con una prevalencia de diabetes del 14%²⁹. Estos cambios se acompañan de síndrome metabólico, que afecta aproximadamente al 30% de nuestra población adulta³⁰. Estos sujetos tienen un riesgo cardiovascular que supera en 2 o 3 veces al de la población general³¹ y suelen presentar una alteración lipídica, denominada dislipidemia aterogénica. Este tipo de dislipidemia se caracteriza por aumento de los triglicéridos plasmáticos, disminución de los niveles de colesterol HDL (cHDL), elevaciones moderadas de cLDL, con predominio de las partículas LDL pequeñas y densas y elevación de apolipoproteína B (apoB), traduciendo un aumento de las lipoproteínas circulantes con mayor capacidad aterogénica³². Aparte de en el síndrome metabólico, la dislipidemia aterogénica es frecuente en los estados de resistencia a la insulina, como la diabetes tipo 2 y la obesidad, y es, en gran parte, responsable del riesgo residual. Conviene subrayar que, a pesar de ello, la dislipidemia aterogénica suele estar infradiagnosticada y, como consecuencia, infratratada.

Por otra parte, es bien sabido que, conforme se elevan los triglicéridos plasmáticos, aumenta el colesterol de las lipoproteínas con apoB, especialmente las partículas

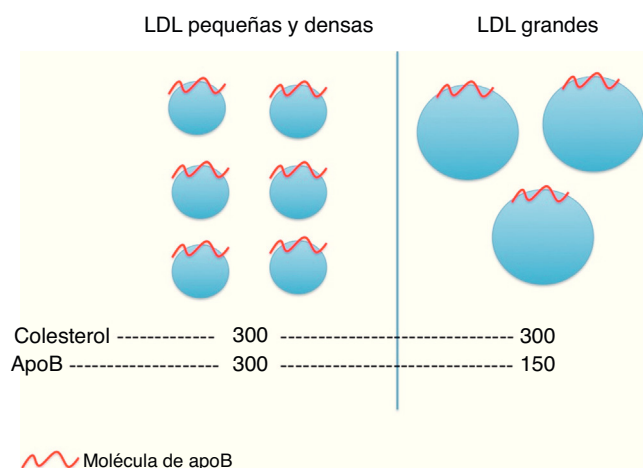


Figura 1 Diferencias en la proporción de colesterol y apolipoproteína B en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) según su tamaño.

Tabla 4 Equivalencia entre cLDL, apoB y cNo-HDL para sujetos con triglicéridos > 200 mg/dl

cLDL (mg/dl)	apoB (mg/dl)	cNo-HDL (mg/dl)
< 70	< 80	< 100
< 100	< 90	< 130
< 115	< 100	< 145
< 130	< 110	< 160
< 160	< 120	< 190

remanentes, permaneciendo más o menos estable el cLDL, y el cHDL disminuye³³. En esta situación, los valores de cLDL infraestiman el verdadero problema, es decir, la existencia de un incremento del número de lipoproteínas aterogénicas con apoB. Por lo tanto, en los sujetos con síndrome metabólico, con hipertrigliceridemia y con aumento del perímetro de la cintura (la llamada cintura aterogénica) con elevación de la trigliceridemia, y en la insuficiencia renal crónica, el colesterol No-HDL (cNo-HDL), calculado como colesterol total menos el cHDL, o los valores plasmáticos de apoB informan más ajustadamente sobre el riesgo cardiovascular relacionado con la dislipidemia. La existencia de partículas de LDL pequeñas y densas y de partículas remanentes puede cursar con cifras de cLDL aparentemente normales, similares a las observadas cuando existe un número inferior de partículas LDL de mayor tamaño. Los valores de apoB son un marcador fiable del número de partículas aterogénicas circulantes, capaces de atravesar la pared arterial y depositarse en ella (fig. 1). En los casos discordantes entre cLDL y apoB, los valores de apoB proporcionan mejor información^{34,35}.

Un adecuado subrogado de la apoB es el cNo-HDL, más barato y cuyo cálculo no precisa estar en situación de ayuno. Un reciente metaanálisis con 62.154 pacientes incluidos en 8 estudios demostró que el cNo-HDL tenía mejor correlación con el riesgo cardiovascular que el cLDL³⁶. Por ello, algunos autores apoyan la utilización de apoB o cNo-HDL, y se han propuesto valores de corte para el cNo-HDL, 30 mg por encima de los valores de corte establecidos para cLDL. En cuanto a los valores de corte de apoB, podríamos proponer los expuestos en la tabla 4³⁷.

Cuando se hayan alcanzado los valores diana del cLDL según el riesgo cardiovascular debe prestarse atención al aumento de los triglicéridos plasmáticos y a los niveles bajos del cHDL, puesto que ambos contribuyen al riesgo cardiovascular residual³⁸. La cifra de triglicéridos en situación posprandial tiene también un importante valor predictivo del riesgo de enfermedad cardiovascular (coronaria y cerebral) y de la mortalidad total³³.

Tratamiento de la dislipidemia asociada a síndrome metabólico y diabetes

El primer paso es establecer, una vez calculado el riesgo cardiovascular, cuál es el objetivo de apoB o cNo-HDL. Se continuará implementando los cambios en el estilo de vida, dieta, ejercicio y control de otros factores de riesgo. En personas con diabetes se tratará de alcanzar el mejor control glucémico posible. En cuanto a los objetivos lipídicos (apoB o cNo-HDL y cLDL), se iniciará tratamiento con estatinas, del tipo y a la dosis necesaria para conseguir el objetivo y, en caso de no alcanzarse, se añadirá ezetimiba o resinas. Cuando el objetivo primario (apoB o cNo-HDL y cLDL) se haya conseguido, se valorarán los triglicéridos y el cHDL, considerándolos objetivos secundarios. Para ello, en casos de dislipidemia aterogénica (triglicéridos > 200 y cHDL < 40 mg/dl) se pueden obtener beneficios adicionales con la administración de fenofibrato y, en caso de contraindicación o intolerancia y con elevación de triglicéridos, los omega-3 pueden resultar beneficiosos en estos pacientes^{39,40}.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Desde los estudios epidemiológicos clásicos, como el *Framingham study* (1948-2014), con más de 60.000 sujetos, o el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT; 1982), que estudió 12.886 individuos con alto riesgo cardiovascular, y los más recientes metaanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT; 1994-2010), con más de 90.000 sujetos, y la *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC; 2007-2012), que estudió también a más de 90.000 sujetos, se conoce la relación inversa entre los valores del cHDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Existen datos observacionales y epidemiológicos que apoyan de forma contundente el valor predictivo de riesgo CV que tienen los niveles de cHDL y, por ello, cabe considerar al cHDL como un marcador de riesgo independiente.

Persiste la controversia acerca de si el cHDL ayuda a predecir episodios cardiovasculares en sujetos que están siendo tratados con dosis altas de estatinas y mantienen un cLDL inferior a 70 mg/dl bajo. En algunos estudios no se ha podido constatar que en tal situación las concentraciones altas de cHDL aporten mayor beneficio^{41,42}.

En la última década se han llevado a cabo ensayos con nuevos fármacos, inhibidores de proteína transportadora de esteres de colesterol (CETP), capaces de elevar significativamente los valores de cHDL intentando así reducir el riesgo cardiovascular^{43,44}. Hasta ahora los resultados han sido negativos, y no ha sido posible establecer una relación significativa entre el aumento farmacológico de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el beneficio

cardiovascular. Varios metaanálisis tampoco han demostrado beneficio con los diversos fármacos utilizados (inhibidores de CETP, niacina y fibratos) en la mortalidad total ni en la mortalidad cardiovascular⁴⁵. Otros inhibidores de CETP siguen actualmente en estudio, intentando confirmar que la elevación de HDL va seguida de un beneficio sobre el riesgo cardiovascular⁴⁶. Los fibratos, como hemos mencionado, han demostrado beneficio en estudios de prevención primaria, secundaria y en población diabética, en los subgrupos con triglicéridos >200 mg/dl y cHDL <40 mg/dl, con reducción del 28-30% de los episodios cardiovasculares.

Un interesante aspecto de las HDL es su amplio número de funciones. Como es sabido, participan en la extracción de colesterol depositado en los tejidos y en las placas de aterosclerosis y en el transporte reverso, es decir, en el transporte desde la periferia al hígado. Algunos estudios han demostrado que su capacidad de extracción de colesterol se relaciona con la reducción de la enfermedad cardiovascular, y posiblemente algunos fármacos aumentan el cHDL a expensas de HDL no funcionantes⁴⁷. Sin embargo, otras funciones de las HDL son también muy importantes en la aterogénesis, entre otras su actividad antioxidante, antiinflamatoria, vasodilatadora y antitrombótica; igualmente, las HDL reparan y protegen el endotelio y parecen desempeñar una actividad antiinflamatoria⁴⁸. El objetivo final es encontrar nuevos fármacos capaces de aumentar las HDL funcionantes, manteniendo todas sus funciones activas.

Conclusión

Para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares es necesario llevar a cabo el cálculo del riesgo cardiovascular global; en nuestro caso, siguiendo los criterios europeos (ESC/EAS) adaptados para España. En la valoración de sujetos con bajo o moderado riesgo cardiovascular, fundamentalmente en prevención primaria, tendremos en cuenta la existencia de factores de riesgo no incluidos en las tablas SCORE pero que pueden modificar y aumentar el índice de riesgo marcado en las tablas —es el caso de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, obesidad abdominal, etc.—, así como tomar en consideración el riesgo acumulado a largo plazo, no solo a 10 años.

El objetivo del control lipídico es básico para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Consideramos que debemos mantener el objetivo cLDL como diana terapéutica. Sin embargo, en sujetos con síndrome metabólico (fundamentalmente obesidad abdominal, prediabetes y diabetes) el objetivo primario debería ser apoB o el cNo-HDL, que se relacionan mejor con el riesgo cardiovascular.

El tratamiento debe establecerse con modificaciones del estilo de vida y control de otros factores de riesgo. Tras el cálculo del riesgo cardiovascular, en los casos que por el índice de riesgo así lo requieran, utilizaremos estatinas, con la potencia y dosis necesaria para conseguir objetivos. Si apareciera intolerancia a las dosis de estatinas requeridas o si no se llegasen a alcanzar los objetivos propuestos, se añadirá ezetimiba o resinas. En los casos graves, si no alcanzamos objetivos con el tratamiento arriba mencionado o no es tolerado, un nuevo grupo de fármacos

hipocolesterolemiantes ha sido recientemente aprobado en España. Se trata de los anticuerpos monoclonales anti-PCSK-9, que aportan una nueva herramienta terapéutica muy potente en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Aunque su efectividad en la prevención cardiovascular aún no ha sido demostrada, la importante reducción de los niveles de cLDL observada con estos fármacos permite suponer que se asociarán a una reducción significativa de la enfermedad cardiovascular⁴⁹. En sujetos de muy alto riesgo, prevención secundaria en diabéticos tipo 2, síndrome metabólico o insuficiencia renal crónica, una vez alcanzados los objetivos de cLDL o los de apoB/cNo-HDL, se valorará añadir otros fármacos (fibratos, ácidos grasos omega-3) capaces de modificar los triglicéridos y el cHDL.

El tratamiento para reducir el riesgo cardiovascular y prevenir la enfermedad cardiovascular ha demostrado efectividad en todas las poblaciones y edades. En los sujetos mayores de 80 años deberá valorarse individualmente la situación y las morbilidades asociadas para decidir su utilización.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores han recibido honorarios por conferencias y participación en comités científicos de Astra-Zeneca, MSD, Lilly, Novartis, Recordati, Esteve, Ferrer, Novonordisk, Danone, Praxis, Amgen, Sanofi y Mylan.

Bibliografía

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Abo-yans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–128.
2. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1666–75.
3. Miyauchi K, Ray K. A review of statin use in patients with acute coronary syndrome in Western and Japanese populations. *J Int Med Res*. 2013;41:523–36.
4. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.

5. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. 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.
6. Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Alvarez F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, et al. Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012. *Clin Invest Arterioscl*. 2013;25:127–39.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AJ, Merz NB, Lloyd-Jones DM, Blum CD, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–934.
8. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, Black DM, Stein EM, Corella D, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis*. 2001;158:183–93.
9. Van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, Otokozawa S, Ai M, Stein EA, et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *JLR*. 2009;50:730–9.
10. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882–970.
11. Martín-Castillo F, Ayuga Martínez A, Perulero Escobar N, Barea Escribano N, Estudio PRELOVAS. Therapeutic compliance in the prevention of primary cardiovascular diseases with lovastatine. PRELOVAS study. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:692–6.
12. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2011;78:393–403.
13. Civeira F, Ascaso J, Masana L. Letter to the Editor: 'Should we forget about LDL cholesterol?'. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1228–9.
14. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
15. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Huserau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: A meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:E1189–220.
16. 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.
17. Stranderberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia. A clinical review. *JAMA*. 2014;312:1136–44.
18. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816, doi: 10.1002/14651858. CD004816. pub5.
19. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Specific considerations on the prescription and therapeutic interchange of statins. *Farm Hosp*. 2012;36:97–108.
20. Ming EE, Davidson MH, Gandhi SK, Marotti M, Miles CG, Ke X, et al. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. *J Clin Lipidol*. 2008;2:453–63.
21. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19:117–25.
22. Herrick C, Litvin M, Goldberg AC. Lipid lowering in liver and chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:339–52.
23. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: A review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:460–6.
24. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556–64.
25. Rodríguez Arroyo LA, Díaz Rodríguez A, Pintó Sala X, Coca Payeras A, Rius Tarruella J. Efectividad y satisfacción del tratamiento de la dislipidemia con pitavastatina. Estudio observacional, postautorización, descriptivo y multicéntrico (estudio REINA). *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26:205–17.
26. Aiman U, Najmi A, Khan RA. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5:181–5.
27. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: A new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31:2351–8.
28. 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.
29. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
30. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101–6.
31. Lau DC, Yan H, Dhillon B. Metabolic syndrome: A marker of patients at high cardiovascular risk. *Can J Cardiol*. 2006;22 Suppl B:85B–90B.
32. Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millan J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: Recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:39–58.
33. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al., for European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–61.
34. Harper CR, Jacobson TA. Using apolipoprotein B to manage dyslipidemic patients: Time for a change? *Mayo Clin Proc*. 2010;85:440–5.
35. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC Jr. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol*. 2011;5:105–13.
36. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302–9.
37. Martínez-Hervas S, Real JT, Priego MA, Carratalá A, Sniderman AD, Carmena R, Ascaso JF. Establishing cut-off values for apolipoprotein B and non-HDL-C according to LDL-C values in a South European population. *Int J Clin Pract*. 2013;67:81–8.
38. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease

- after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol.* 2010;106:757–63.
39. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al., ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563–74.
 40. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP. International Steering Committee of R³i. Implications of the ACCORD Lipid study: Perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R³i). *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1793–7.
 41. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al., JUPITER Trial Study Group. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2010;376:333–9.
 42. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al., Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *New Eng J Med.* 2007;357:1301–10.
 43. Barter P. Lessons learned from the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Am J Cardiol.* 2009;104 10 Suppl:10E–5E.
 44. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al., dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089–99.
 45. Kaur N, Pandey A, Negi H, Shafiq N, Reddy S, Kaur H, et al. Effect of HDL-raising drugs on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2014;9: e94585.
 46. Kastelein JJ, Besseling J, Shah S, Bergeron J, Langslet G, Hovingh GK, et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2015;385:2153–61.
 47. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:127–35.
 48. Després JP. HDL cholesterol studies — more of the same? *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:70–2.
 49. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al., for the LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia. The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870–82.