

## Editorial

## Prevencción primaria. La piedra angular para reducir la carga de la enfermedad cardiovascular

## Primary prevention. The cornerstone to reduce the burden of cardiovascular disease

Vivencio Barrios<sup>a,\*</sup>, Carlos Escobar<sup>b</sup> y Maciej Banach<sup>c,d</sup><sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España<sup>c</sup>Department of Hypertension, Medical University of Lodz (MUL), Lodz, Polonia<sup>d</sup>Department of Medicine, University of Zielona Góra, Zielona Góra, Polonia

La hipercolesterolemia no solo es un factor de riesgo cardiovascular (CV) importante e independiente, sino que también es la causa subyacente de la aterosclerosis<sup>1</sup>. La aterosclerosis es una enfermedad vascular progresiva que suele comenzar en la infancia. Está relacionada con muchos factores de diversa etiología, como la genética, el medio ambiente, los hábitos de vida, las alteraciones metabólicas, los factores de riesgo y las enfermedades subyacentes. Por lo tanto, la aparición de las consecuencias de la enfermedad CV depende no solo del estilo de vida o de la concomitancia de otros factores de riesgo sino, lo que es más importante, de la exposición a altas concentraciones de colesterol a lo largo de la vida<sup>2,3</sup>. Dado que la enfermedad aterosclerótica se ralentiza o incluso remite cuando las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) están por debajo de 55 mg/dl<sup>4</sup>, es imprescindible el tratamiento precoz de todos los grupos de riesgo para reducir la carga CV mediante la reducción del cLDL con un tratamiento hipolipemiante<sup>2</sup>. Sobre la base de esta evidencia, se debería seguir no solo el criterio de «cuanto más bajo, mejor» y «cuanto más largo, mejor», sino también el de «cuanto antes (el objetivo de cLDL), mejor»<sup>5</sup>. En particular, esto es cierto no solo para los pacientes en prevención primaria de mediana edad, sino también para los más jóvenes y los mayores<sup>2,6,7</sup>.

Para los pacientes sin enfermedad CV aterosclerótica establecida, la vigente guía europea recomienda una intervención que afecta al estilo de vida y valorar la adición de fármacos hipolipemiantes si el cLDL es  $\geq 116$ ,  $\geq 100$ ,  $\geq 70$  y  $\geq 55$  mg/dl para los pacientes en riesgo bajo, moderado, alto y muy alto respectivamente. Sin embargo, se recomienda un tratamiento hipolipemiante inmediato, además de la intervención en el estilo de vida, si el cLDL es  $\geq 190$  mg/dl (en pacientes con riesgo al menos moderado),  $\geq 100$  mg/dl (pacientes en alto riesgo),  $\geq 70$  mg/dl (prevención primaria para pacientes en muy alto riesgo) y  $\geq 55$  mg/dl (prevención secundaria para pacientes en muy alto riesgo)<sup>1</sup>. Además, cuando se requieren fármacos hipolipemiantes, la guía europea recomienda un abordaje gradual, comenzando con estatinas hasta la dosis más alta tolerada para alcanzar los objetivos establecidos para el riesgo CV específico (I A). Si no se alcanzan los objetivos de cLDL, se recomienda una combinación con ezetimiba (I B). Respecto a los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9), estos fármacos pueden

tenerse en cuenta si no se alcanzan los objetivos de prevención primaria en pacientes con riesgo muy alto pero sin hipercolesterolemia familiar (IIb C), y se recomiendan para pacientes con riesgo muy alto e hipercolesterolemia familiar (I C)<sup>1</sup>. En comparación con la guía de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC/EAS) de 2016, la aplicación de la guía actual incluso podría duplicar el número de personas designadas para la prevención primaria con estatinas a causa de los objetivos de cLDL más bajos y por el envejecimiento de la población, lo que mejoraría la prevención de la enfermedad CV aterosclerótica<sup>8</sup>. Esto es especialmente importante porque en muchos países europeos la mayoría de estos pacientes todavía presentan concentraciones de cLDL por encima de los objetivos recomendados<sup>9</sup>. Lamentablemente, muchos pacientes en prevención primaria no alcanzan los objetivos de cLDL<sup>9</sup>. Esto es de gran importancia clínica, ya que los datos de la vida real han demostrado recientemente que incluso una proporción considerable de los pacientes con alto riesgo de enfermedad CV no reciben el tratamiento hipolipemiante adecuado para la prevención primaria, lo que genera la aparición de eventos CV<sup>10</sup>. Por lo tanto, no solo es importante mejorar la concienciación sanitaria tanto de los médicos como de los pacientes, con el fin de reducir la brecha entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica, sino también ofrecer instrumentos simples que ayuden a implementarlas<sup>1,2</sup>. No obstante, una de las razones de la implementación insuficiente de los tratamientos hipolipemiantes en la prevención primaria consiste en que las recomendaciones de la guía son demasiado rígidas y quizá no sean muy pragmáticas en algunas circunstancias en que el tiempo podría ser fundamental (¡cuanto antes, mejor!)<sup>2</sup>. En consecuencia, queda justificado un enfoque más práctico y fácil para complementar las recomendaciones de las guías y facilitar el logro rápido y eficiente de los objetivos. El primer intento fue presentado el año pasado por miembros del *International Lipid Expert Panel*<sup>5</sup>. Curiosamente, en prevención secundaria se ha observado que la aplicación de algoritmos específicos a pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo (SCA) mejoró la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de cLDL en Francia<sup>11</sup>. Recientemente, el *International Lipid Expert Panel*, dentro del *ACS EuroPath Central & South European Countries Project*, también ha propuesto los nuevos algoritmos, que recomiendan el necesario tratamiento combinado inmediato para pacientes con SCA<sup>5</sup>. Del mismo modo, en España, la Sociedad Española de Cardiología ha propuesto 3 algoritmos de toma de decisiones sencillos y viables que incluyen la mayoría de las situaciones clínicas de pacientes con cardiopatía isquémica

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. Colmenar Km 9,100, 28034 Madrid, España.  
Correo electrónico: [vivenciobarrios@gmail.com](mailto:vivenciobarrios@gmail.com) (V. Barrios).

(es decir, pacientes agudos y crónicos), con el objetivo de alcanzar los objetivos terapéuticos de cLDL tan pronto como sea posible<sup>12</sup>. Además, se ha creado una aplicación *web* para ayudar a implementarlos<sup>13</sup>. Actualmente, también se está validando en un estudio la utilidad de aplicar estos algoritmos a la práctica clínica diaria.

Teniendo en cuenta que en prevención primaria la mayoría de los pacientes no alcanzan los objetivos recomendados y las dificultades para aplicar las guías en la práctica habitual, en un reciente documento de consenso publicado en *REC CardioClinics*<sup>14</sup> la Sociedad Española de Cardiología ha propuesto 4 algoritmos de toma de decisiones sencillos y viables en función del riesgo CV (bajo, moderado, alto y muy alto), con la finalidad de que la mayoría de los pacientes en prevención primaria alcancen los objetivos de cLDL rápida y eficazmente.

Este documento de consenso contiene importantes novedades y algunas diferencias relevantes respecto a la guía europea. Así, aunque en este consenso se incluyen 4 niveles de riesgo CV, como en la guía, se han introducido nuevos perfiles clínicos, como la enfermedad renal crónica moderada con albuminuria (alto riesgo CV), vasculopatía subclínica importante en zonas coronarias y carotídeas (alto riesgo CV), hipertensión con lesión orgánica específica (alto riesgo CV), lipoproteína (a)  $\geq 180$  mg/dl y al menos 1 factor de riesgo CV (alto riesgo CV), y varones mayores de 55 años o mujeres mayores de 60 sin otros factores de riesgo CV (riesgo CV moderado). Además, el documento incorpora una serie de factores que modulan el riesgo y se debe tener en cuenta en el riesgo CV bajo-alto, como el ajuste ascendente del riesgo CV en personas con al menos 1 de estos factores<sup>14</sup>.

Al igual que en el consenso sobre prevención secundaria de la Sociedad Española de Cardiología, el documento contiene una tabla con los diferentes fármacos hipolipemiantes en monoterapia o en combinación, y su capacidad para reducir la concentración de cLDL. Es de destacar que, además de las estatinas, la ezetimiba y los inhibidores de la PCSK9, solos o combinados, también se han añadido nutracéuticos que se han demostrado eficaces en ensayos clínicos<sup>15</sup> y ácido bempedoico<sup>16</sup>, ya que podrían ser una buena opción para algunos pacientes<sup>14</sup>.

Por último, se crearon 4 algoritmos sencillos según el riesgo CV. En este documento de consenso, los objetivos de cLDL son los mismos que los propuestos por la guía europea ( $< 55$ ,  $< 70$ ,  $< 100$  y  $< 116$  mg/dl para riesgo CV muy alto, alto, moderado y bajo respectivamente). En los algoritmos de riesgo muy alto y alto, se debe tener en cuenta la toma de estatinas anterior y si se han recetado a las dosis máximas toleradas. Es de destacar que, a diferencia del enfoque paso a paso, en algunos casos se recomienda combinar una estatina de alta intensidad con ezetimiba como primera opción terapéutica. En cuanto a los inhibidores de la PCSK9, si bien la guía de ESC/EAS no recomienda el tratamiento con estos fármacos para pacientes con riesgo CV alto en prevención primaria<sup>1</sup>, los autores del documento tuvieron en cuenta que algunos pacientes podrían beneficiarse de este tratamiento, aunque deben tenerse en cuenta consideraciones económicas. En los algoritmos de riesgo moderado y bajo, se deben recomendar encarecidamente cambios en el estilo de vida y sus repercusiones en la concentración de cLDL<sup>14</sup>.

En resumen, parece que el documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología para mejorar el tratamiento lipídico de los pacientes en prevención primaria es una buena alternativa que complementa las recomendaciones de la guía europea y puede ser de gran ayuda para reducir la brecha entre las guías y la práctica clínica y prevenir la inercia clínica.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para la preparación de este editorial; sin embargo, el documento de consenso original de Barrios et al.<sup>14</sup> al que se hace referencia en el presente editorial fue redactado con una subvención incondicional de Almirall y Mylan (ahora Viatris).

## CONFLICTO DE INTERESES

V. Barrios informa de honorarios personales de Almirall, Amgen, Daiichi-Sankyo, Ferrer, Mylan, MSD, Novartis, Sanofi y Servier, fuera del trabajo presentado. C. Escobar informa de honorarios personales de Amgen, Daiichi-Sbkyi, Ferrer, MSD, Mylan, Novartis, Sanofi y Servier, fuera del trabajo presentado. M. Banach informa de honorarios de Amgen, Daiichi-Sankyo, Esperion, Freia Pharmaceuticals, Polfarmex, Herbapol, Kogen, KRKA, Mylan/Viatris, Novartis, Novo-Nordisk, Polpharma, Sanofi-Aventis, Servier Valeant y Zentiva, fuera del trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.
- Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer—even at low risk. *BMC Med*. 2020;18:320.
- Gidding SS, Allen NB. Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Lifelong Problem. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012924.
- Roberts WC. Quantitative Extent of Atherosclerotic Plaque in the Major Epicardial Coronary Arteries in Patients with Fatal Coronary Heart Disease, in Coronary Endarterectomy Specimens, in Aorta-Coronary Saphenous Venous Conduits, and Means to Prevent the Plaques: A Review after Studying the Coronary Arteries for 50 Years. *Am J Cardiol*. 2018;121:1413–1435.
- Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. ACS EuroPath Central & South European Countries Project. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2021;166:105499.
- Kostis JB, Giakoumis M, Zinonos S, Cabrera J, Kostis WJ. Meta-analysis of Usefulness of Treatment of Hypercholesterolemia with Statins For Primary Prevention in Patients Older Than 75 Years. *Am J Cardiol*. 2020;125:1154–1157.
- Kaneko H, Itoh H, Kiriyama H, et al. Lipid Profile and Subsequent Cardiovascular Disease among Young Adults Aged  $< 50$  Years. *Am J Cardiol*. 2021;142:59–65.
- Mortensen MB, Nordestgaard BG. 2019 vs. 2016 ESC/EAS statin guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41:3005–3015.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020. zwaa047.
- Gaviria-Mendoza A, Zapata-Carmona JA, Restrepo-Bastidas AA, Betancur-Pulgarín CL, Machado-Alba JE. Prior Use of Medication for Primary Prevention in Patients with Coronary Syndrome. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:2150132720946949.
- Buonvino C, Chopard R, Guillon B, et al. An innovative lipid-lowering approach to enhance attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:879–887.
- Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:161–167.
- Control lipídico* [Computer software]. Version 1.0. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2020. Disponible en: <https://control-lipidico.app/>. Consultado 22 Abr 2021.
- Barrios V, Escobar C, Anguita M, et al. Recommendations to improve lipid control in primary prevention patients. A consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *REC CardioClinics*. 2021. <http://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.05.002>
- Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017;75:731–767.
- Banach M, Duell PB, Gotto Jr AM et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1–12.