



Dislipemia en población menor de 35 años. ¿Cuándo se inicia y cuándo tratar farmacológicamente?

Las enfermedades cardiovasculares asociadas a la arteriosclerosis constituyen la primera causa de muerte en nuestro medio. La arteriosclerosis se manifiesta a edades avanzadas, pero se desarrolla durante las décadas anteriores. La mayoría de las guías de tratamiento hipolipemiente proponen el inicio del tratamiento y la intensidad del mismo a partir de escalas multifactoriales que suelen incluir la estimación del riesgo a un plazo relativamente corto. De este modo, el elemento principal que determina el riesgo es la edad del paciente, un factor de riesgo no modificable y que concentra los tratamientos farmacológicos preventivos en etapas relativamente tardías. El éxito de los tratamientos hipolipemiantes precoces en pacientes con hipercolesterolemia familiar ilustra que se pueden conseguir resultados terapéuticos con un abordaje precoz que atenúe la 'carga lipídica acumulada'. La estimación del riesgo vascular a largo plazo identifica a pacientes candidatos a estrategias preventivas desde edades mucho más tempranas. La disponibilidad de tratamientos hipolipemiantes eficaces, seguros a largo plazo y baratos ofrece la oportunidad de iniciar el tratamiento en edades más tempranas en una valoración conjunta con el paciente, cambiando el paradigma de 'cuanto más bajo mejor' (¿tarde?) por el de 'cuanto antes mejor'.

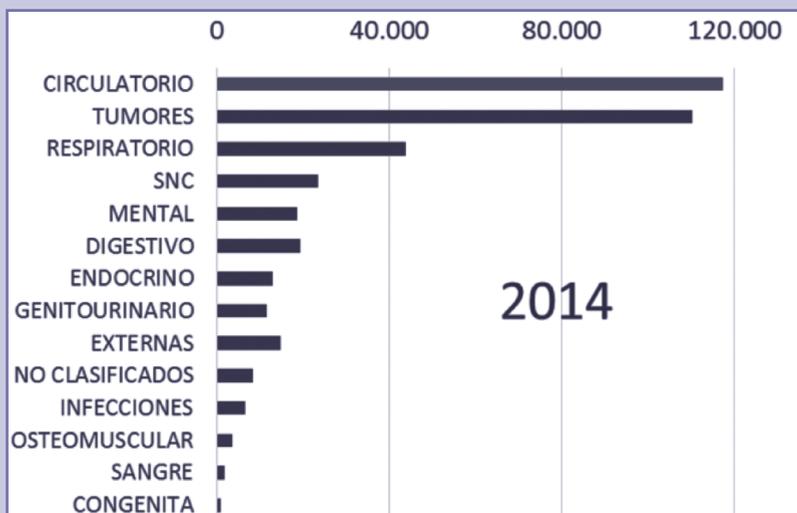
Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en España y en el mundo occidental (Figura 1). A pesar de avances importantes en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, en los últimos años asistimos a un estancamiento en el descenso progresivo de la mortalidad cardiovascular en nuestro país (Figura 2) (Instituto Nacional de Estadística 2016.). Adicionalmente, la morbilidad cardiovascular, sus efectos en la calidad de vida y los costes sanitarios asociados continúan incrementándose progresivamente. Por este motivo es preciso replantearse nuestra actitud para la prevención de las complicaciones cardiovasculares.

Riesgo vascular global

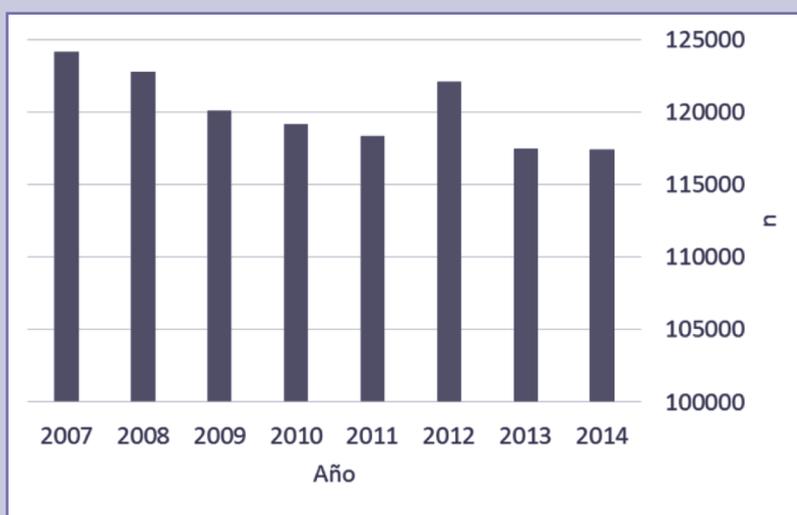
La arteriosclerosis es una enfermedad vascular sistémica que se desarrolla por la acción de una variedad de factores de riesgo a lo largo de décadas. Desde el original estudio de Framingham numerosos trabajos han demostrado la interacción de múltiples factores de riesgo en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares. La dislipemia, y en particular la elevación de los niveles de colesterol circulante es uno de los factores de riesgo vascular cuya consistencia ha quedado establecida más allá de toda

Figura 1. **Causas de muerte en España 2014**



Fuente INE (adaptado de (Instituto Nacional de Estadística 2016).
<http://ine.es/jaxi/Datos.htm?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2014/10/&file=01001.px>

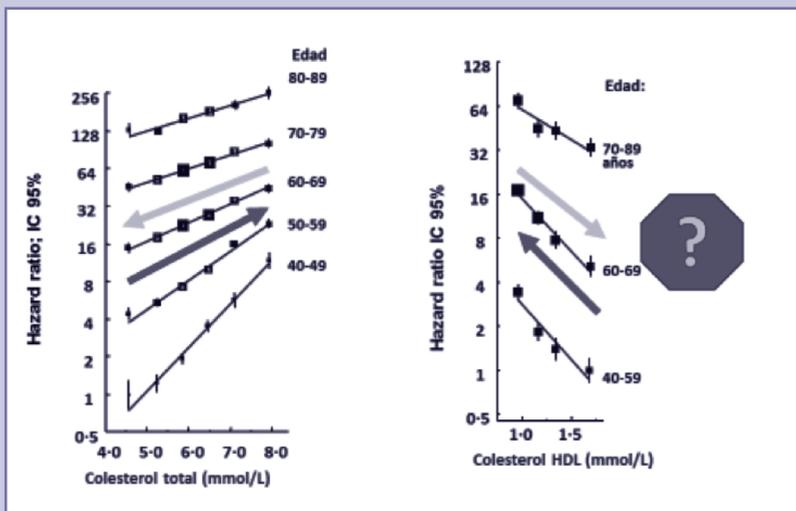
Figura 2. **Evolución de la mortalidad cardiovascular en España**



Adaptado de (Instituto Nacional de Estadística 2016).
 Fuente: INE <http://ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>

duda (Figura 3). En 2007 se publicó un impresionante meta-análisis de 61 estudios prospectivos que incluye el seguimiento de más de 900.000 adultos de las que se disponían niveles de colesterol total y de presión arterial. Durante un seguimiento de casi 12 millones de personas-año, se registraron 55.000 muertes de causa cardiovascular, incluyendo 34.000 por cardiopatía isquémica y 12.000 ictus (Lewington et al. 2007). Como puede apreciarse, la mortalidad cardiovascular aumenta para todos los niveles habituales de colesterol total y para todos los rangos de edad estudiados. Es

Figura 3. **Relación entre colesterol total y mortalidad cardiovascular en estudios de cohortes prospectivos (Prospective Studies Collaboration; adaptado de Lewington et al. 2007).** Mientras que la relación positiva del colesterol total y mortalidad cardiovascular ha podido ser revertida mediante tratamiento hipolipemiante, no se ha logrado demostrar una reducción de complicaciones cardiovasculares con tratamientos dirigidos a elevar el colesterol HDL



de destacar que el efecto del colesterol sobre la mortalidad cardiovascular es especialmente prominente entre los sujetos más jóvenes, lo que hace particularmente relevante el control de este factor de riesgo desde una edad temprana. Por otro lado, las alteraciones lipídicas constituyen probablemente el factor de riesgo vascular aislado más importante cuantitativamente en el riesgo vascular poblacional, tal como ha puesto de manifiesto el estudio Interheart (McQueen et al. 2008).

Estimación del riesgo vascular

El beneficio del tratamiento hipolipemiante ha quedado establecido para todos los niveles de riesgo vascular (Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration 2010), mostrando una reducción de riesgo relativo similar para una misma reducción de colesterol. Por tanto, el beneficio para un paciente concreto depende de su riesgo vascular de partida (riesgo absoluto). Dada la naturaleza multifactorial de la arteriosclerosis, se han diseñado múltiples escalas de riesgo para realizar una estimación del riesgo vascular de un paciente concreto a partir de sus factores de riesgo individuales. Las escalas de riesgo permiten una aproximación cuantitativa que estima la probabilidad del desarrollo de una complicación cardiovascular (habitualmente cardiopatía isquémica, ictus o riesgo vascular global) en un periodo acotado de años (habitualmente 10). Así, las principales guías de prevención cardiovascular del mundo incluyen una estimación multifactorial del riesgo vascular. Las últimas guías Europeas y Norteamericanas realizan estimaciones del riesgo vascular global (Perk, De Backer, Gohlke, Graham,

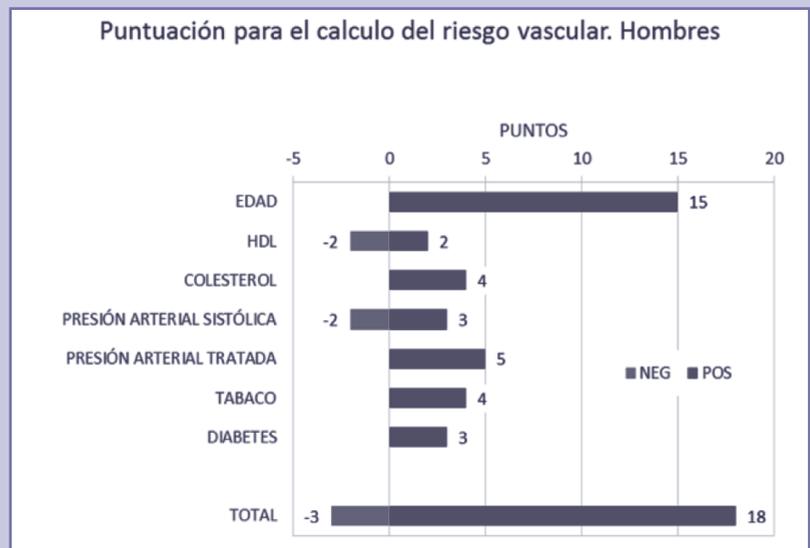
Reiner, M. Verschuren, et al. 2012) (Goff et al. 2014) (Stone et al. 2014), mientras otras guías previas han hecho énfasis en particular en el riesgo coronario (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001) (Marrugat et al. 2003). La elección de la escala de riesgo preferible desborda los objetivos del presente capítulo, pero es más razonable orientarse a las que evalúan múltiples desenlaces cardiovasculares sobre las que exclusivamente abordan el riesgo coronario. Las escalas de riesgo son una clara mejora respecto a la mera consideración del conteo de los factores de riesgo vascular. De este modo, la estimación del riesgo vascular permite clasificar a los pacientes en distintos niveles, subsidiarios de un abordaje más intenso de los factores de riesgo en los sujetos de riesgo elevado.

La adecuación del esfuerzo terapéutico al riesgo del paciente individual sin duda es un intento de búsqueda de la eficiencia de las intervenciones. Sin embargo, es conocido que la arteriosclerosis es un proceso evolutivo de décadas de evolución. Si concentramos los esfuerzos exclusivamente en los 10 años siguientes, como realizan la mayor parte de las escalas, es posible que estemos despreciando opciones preventivas útiles durante un periodo de tiempo más prolongado.

Edad y riesgo vascular

Un aspecto interesante es el peso determinante de la edad en casi todas las escalas de riesgo comúnmente empleadas. Con frecuencia no somos plenamente conscientes del peso enorme atribuido a un factor de riesgo

Figura 4. **Relevancia de la edad en escalas de Riesgo vascular. El gráfico muestra la puntuación asignada a distintos factores de riesgo vascular en la valoración del riesgo vascular global derivado de Framingham (Adaptado de (D'Agostino et al. 2008)). Como puede apreciarse más del 70% de la puntuación máxima de riesgo puede quedar determinada por la edad del paciente**



'no modificable' como la edad, 'enmascarados' detrás de una fórmula matemática o una tabla. D'Agostino et al. realizaron una simplificación de la estimación de riesgo vascular derivada de Framingham a partir de una asignación de 'puntos' para calcular un 'score' de riesgo vascular global (D'Agostino et al. 2008). Un vistazo somero a la puntuación de su escala nos da una idea de la relevancia de peso de la edad (figura 4). Como puede apreciarse, la puntuación atribuible a la edad en los varones se extiende desde 0 en sujetos muy jóvenes hasta +15 en individuos de > 75 años, siendo la puntuación máxima de riesgo de la escala 18. En otras palabras, el score atribuible a la edad puede ser responsable de más del 85% del riesgo vascular atribuible en la escala. El peso de la edad es tan determinante que algunos autores han propuesto un tanto provocativamente el empleo simple de la edad para la estimación del riesgo vascular ignorando el resto de factores de riesgo (Wald et al. 2011). Desde el punto de vista de las acciones preventivas surge la pregunta: ¿por qué debemos prestarle tanto interés a un factor de riesgo considerado como 'no modificable'? ¿existe alguna otra alternativa que ponga un mayor énfasis en factores de riesgo modificables?

La estimación del riesgo vascular a 10 años ha constituido la norma a la hora de estratificar el riesgo vascular y plantear la necesidad de inicio de algunos tratamientos a partir de un nivel de riesgo. De este modo, la propuesta implica el retraso de realización de intervenciones preventivas hasta una edad relativamente elevada.

Es conocido que los estudios en autopsias de individuos jóvenes han demostrado la presencia de lesiones vasculares aterosclerosas en edades relativamente tempranas. Este hallazgo notable en soldados norteamericanos fallecidos en conflictos bélicos en Asia (Enos et al. 1953) (McGill et al. 2000) ha sido ratificado también en nuestro medio. Bertomeu y colaboradores publicaron en 1983 en el British Medical Journal el resultado de la autopsia de 65 sujetos aparentemente sanos, de edades comprendidas entre 12 y 35 años fallecidos por causas externas en Barcelona (Bertomeu et al. 2003). Los autores realizaron un estudio histológico de las arterias coronarias, demostrando que un tercio de los varones presentaron lesiones vasculares relativamente avanzadas: placas ateromatosas de tipo fibroso. Por otro lado, prácticamente todos los casos presentaron formas relativamente precoces de lesión vascular: células espumosas aisladas o agregadas en forma de estrías grasas y zonas de depósito lipídico extracelular sin core central definido (lesiones intermedias o 'preateromas').

En realidad los factores de riesgo actúan a lo largo del tiempo, por lo que la 'edad' no es sino una expresión del tiempo que los factores de riesgo han estado actuando en el sujeto (Sniderman & Furberg 2008) (Guijarro 2008). Otra forma de plantearlo es que la aterosclerosis se produce por la exposición acumulada de un factor de riesgo a lo largo del tiempo. La arteriosclerosis sería pues la integral del nivel de factor de riesgo a lo largo del tiempo. Existe evidencia epidemiológica que apoya esta hipótesis. Está demostrado que la presencia de enfermedad arteriosclerosa en las fases avanzadas de la vida está condicionada por la presencia de factores de riesgo a edades más tempranas (Navar-Boggan et al. 2015) (Lloyd-Jones et al. 2006) (Berry et al. 2012).

Las guías clínicas comienzan a reconocer de modo muy parcial la infravaloración del control de factores de riesgo en edades tempranas como

consecuencia de que el riesgo absoluto elevado sólo se alcanza en fases más avanzadas de la vida. Este reconocimiento es franco cuando se considera que los pacientes con hipercolesterolemias genéticas deben recibir un tratamiento intensivo, sin atender a estimaciones de riesgo vascular. Las guías Europeas de prevención cardiovascular han propuesto el uso de tablas de 'riesgo relativo' para tener una estimación de la exposición intensa de riesgo vascular de los sujetos jóvenes (Perk, De Backer, Gohlke, Graham, Reiner, W. M. M. Verschuren, et al. 2012). Sin embargo, no proporcionan unas recomendaciones concretas para el control de los factores de riesgo en pacientes jóvenes de riesgo absoluto aparentemente bajo, pero con un riesgo relativo elevado.

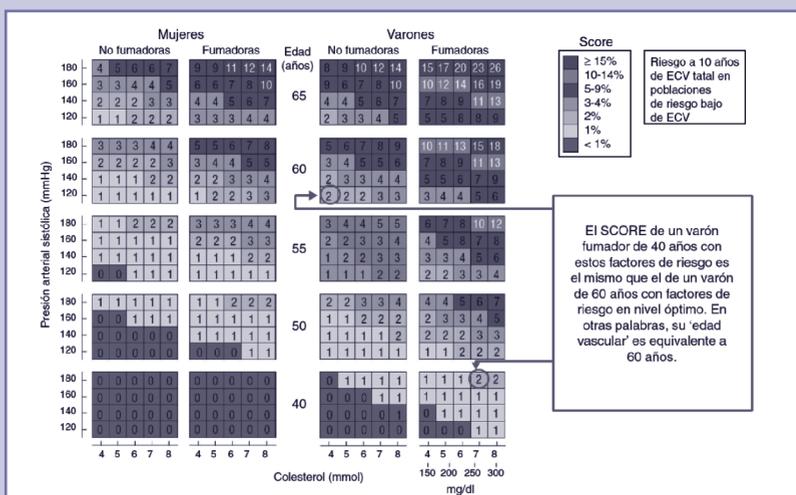
Edad vascular

Quizá una de las aproximaciones más originales y que proporcionen una mayor sensibilidad tanto de pacientes como de médicos parte del concepto de 'edad vascular'. En 2008, D'Agostino publicó una escala de medición del RCV general derivada del estudio Framingham en la que incorporaba la equivalencia de un riesgo vascular absoluto con la 'edad vascular' (D'Agostino et al. 2008). Es una manera de transformar el riesgo absoluto en otro concepto más entendible por el paciente.

Habitualmente se define la edad vascular de un paciente con ciertos factores de riesgo, como la edad de un sujeto del mismo sexo con factores de riesgo controlados que tiene el mismo riesgo vascular absoluto que nuestro paciente (Cuende 2016).

Así, un paciente de 40 años, fumador, hipertenso y con dislipemia moderada puede tener un riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años del 2% según las tablas Score (Figura 5) (Gujarro & García-Díaz 2013). Una aproximación que

Figura 5. Ilustración de la estimación de la 'edad vascular' a partir de las tablas de riesgo SCORE. Adaptado de (Gujarro & García-Díaz 2013)

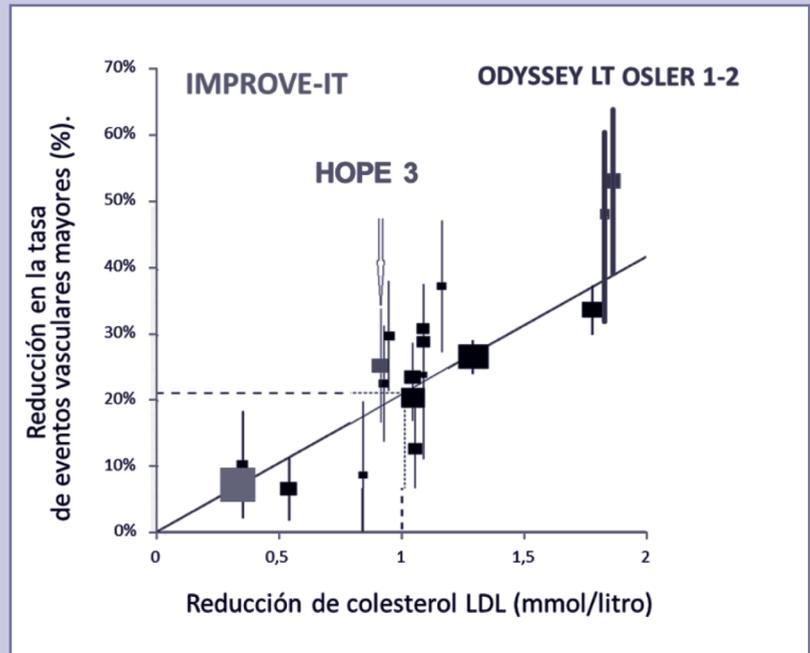


trivialice el riesgo por el paciente o su médico le puede permitir asumir que tiene un 98% de probabilidades de no tener una complicación cardiovascular mortal en los próximos 10 años. Sin embargo, este es el riesgo que tiene un paciente de 60 años con los factores de riesgo vasculares controlados. Tanto el médico como el paciente con frecuencia perciben estos 20 años de 'envejecimiento vascular' como una amenaza a su salud más real que el 2% de riesgo absoluto (cuando son matemáticamente equivalentes). En nuestro medio, JI Cuende ha desarrollado una variante de las tablas de riesgo vascular europeas SCORE en las que el riesgo vascular absoluto es reemplazado por la 'edad vascular equivalente' (Cuende et al. 2010). El concepto de edad vascular es entendido por parte de los pacientes mucho mejor que el concepto de 'riesgo absoluto'. Es interesante hacer notar que la incorporación de la 'edad vascular' en la información al paciente sobre su riesgo vascular ha demostrado que puede contribuir a realizar un mejor control de los factores de riesgo de los pacientes (Lopez-Gonzalez et al. 2014).

Control del colesterol: Cuanto más bajo mejor

Las estrategias de tratamiento de la dislipemia más difundidas en la comunidad internacional hacen énfasis en la intensidad del tratamiento

Figura 6. **La reducción de las complicaciones cardiovasculares es proporcional a la reducción del colesterol LDL por diversos mecanismos farmacológicos. La relación descrita en los estudios con estatinas (incluido el reciente HOPE-3) se ve ratificada en estudios con inhibidores de la absorción (IMPROVE-IT), y los resultados preliminares con anticuerpos anti-PCSK9 (Odyssey LT y Osler 1-2). Adaptado de (Cannon et al. 2015) (Guijarro & Ruilope 2015) (Robinson et al. 2015; Sabatine et al. 2015)**



a corto plazo en pacientes de muy alto riesgo vascular. La extraordinaria eficacia de las estatinas en reducción del colesterol circulante y de las complicaciones cardiovasculares ha dado pie a la paradoja, al menos en una interpretación reduccionista de las últimas guías norteamericanas, de considerar que lo importante es tratar con estatinas, siendo relativamente secundario la valoración de los niveles de colesterol (Perk, De Backer, Gohlke, Graham, Reiner, M. Verschuren, et al. 2012) (Goff et al. 2014). Sin embargo, la demostración de eficacia del tratamiento con ezetimiba (un inhibidor de la absorción del colesterol) (Cannon et al. 2015), la valoración del efecto de los propios estudios con estatinas en relación con los niveles de colesterol finalmente conseguidos (Boekholdt et al. 2014) y los resultados preliminares con los anticuerpos anti-PCSK9 están revitalizando la teoría lipídica (Guijarro & Ruilope 2015) (Robinson et al. 2015; Sabatine et al. 2015) (Figura 6). En efecto, el consenso re-emergente es que cuanto más podamos reducir los niveles de colesterol circulante con tratamientos seguros y eficaces, mejor será el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

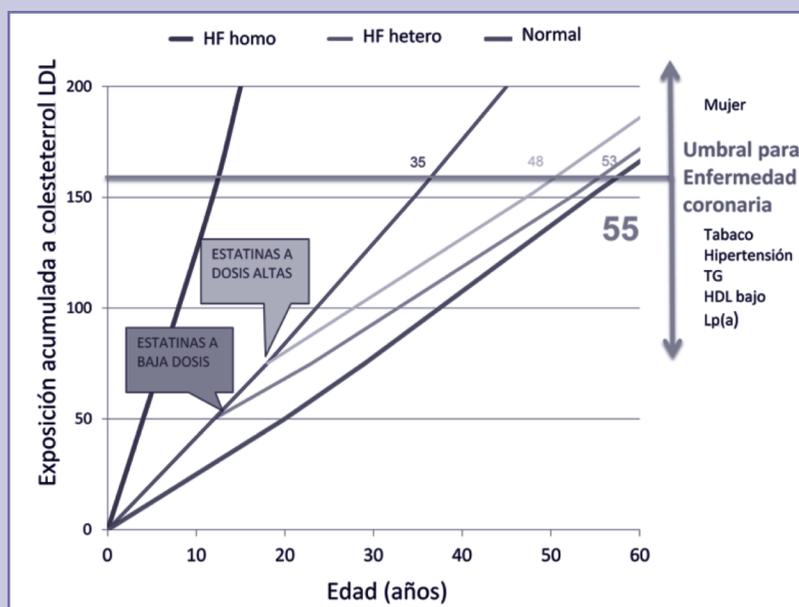
Control del colesterol: ¿cuánto antes mejor?

Es consenso prácticamente universal que en prevención secundaria y pacientes de muy alto riesgo está justificado el tratamiento hipolipemiente intensivo. Sin embargo, también es conocido que entorno a un tercio de los casos de cardiopatía isquémica la forma de debut es la muerte súbita (Dégano et al. 2013). Es obvio que en estos casos asistimos a un fracaso en las medidas de prevención. La aproximación al tratamiento con escalas de riesgo tan dependientes de la edad está concentrando los tratamientos preventivos en edades avanzadas, pero podemos plantearnos si esta es la estrategia correcta. Si asumimos que, en lo referente a dislipemia, la exposición acumulada a niveles de colesterol elevados es un factor determinante del momento en que aparece la lesión vascular (Navar-Boggan et al. 2015), podemos plantear un tratamiento ‘agresivo’ en las fases finales de la acumulación o un tratamiento menos intensivo en fases más precoces.

Dislipemias genéticas

Las dislipemias genéticas son un modelo natural que nos permite abordar las posibilidades de un tratamiento precoz (Nordestgaard et al. 2013). La figura 7 muestra un modelo en el que se ve cómo la exposición a niveles de colesterol elevados desde la infancia condiciona la precocidad de las manifestaciones cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Así, los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota pueden presentar cardiopatía isquémica en la adolescencia, los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota entorno a los 35 años y los pacientes sin hipercolesterolemia prototípicos con algunos factores de riesgo en la sexta década de la vida. En la figura se expresan los modelos de evolución de la hipercolesterolemia familiar en sujetos cuyo tratamiento intensivo se inicia hacia los 18 años. Este tratamiento es capaz de retrasar el debut de la cardiopatía isquémica desde los 35 hasta los 48 años. Sin embargo, el inicio de un tratamiento hipolipemiente menos intensivo hacia los 14 años puede retrasar aún más (hasta los 53 años) la primera manifestación de enfermedad coronaria. En efecto, los programas de detección precoz de hipercolesterolemia familiar en Holanda han logrado que la mortalidad cardiovascular en sujetos con hipercolesterolemia familiar sea similar a la de

Figura 7. Ilustración del concepto de 'carga aterosclerosa' atribuida a la exposición acumulada a colesterol LDL. La hipercolesterolemia familiar es un ejemplo de la precocidad de la lesión vascular según la exposición acumulada a niveles elevados de colesterol LDL. Así, mientras que en la población general con ciertos factores de riesgo vascular, la edad de debut puede situarse en torno a los 55 años (antes si existen otros factores de riesgo vascular prominentes), en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota, la enfermedad cardiovascular puede debutar hacia los 35 años y en la adolescencia en la homocigota. El tratamiento hipolipemiante intensivo diferido a los 18 años puede ofrecer un beneficio inferior a un tratamiento hipolipemiante moderado iniciado con anterioridad. De este modo, la 'carga aterosclerosa' puede retrasarse en el tiempo, llegando a una supervivencia libre de enfermedad vascular similar a la de la población general. Adaptado de Referencia (Nordestgaard et al. 2013)



la población general (Versmissen et al. 2008). La mayor parte de las guías recomiendan, en consecuencia, el inicio relativamente precoz de tratamiento hipolipemiante en pacientes con hipercolesterolemia familiar, incluso si su estimación de riesgo a corto plazo (10 años) es relativamente bajo (Sell & Van Heyningen 2012; Nordestgaard et al. 2013; Stone et al. 2014; Perk, De Backer, Gohlke, Graham, Reiner, M. Verschuren, et al. 2012).

Riesgo multifactorial elevado

El paradigma del tratamiento hipolipemiante desde edades tempranas está pues asentado en relación con las dislipemias genéticas. ¿Es posible plantearlo para el riesgo vascular de componente multifactorial? La pregunta tiene al menos dos vertientes: la primera es si somos capaces de establecer

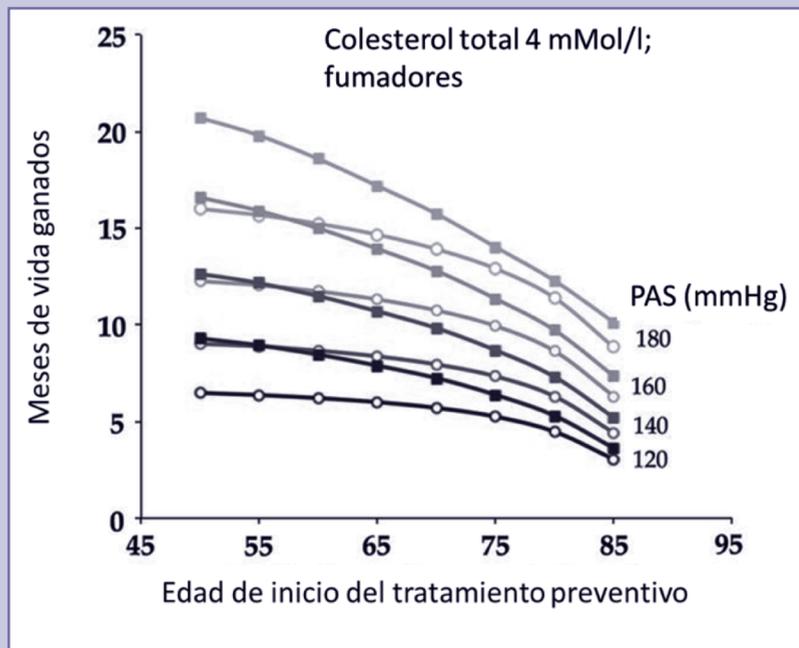
el riesgo a largo plazo. La segunda es si el abordaje aislado de la dislipemia tiene capacidad de modular el riesgo a largo plazo.

Aunque se ha mencionado que el marco temporal habitual de estimación de riesgo vascular es de 10 años, diversas iniciativas están evaluando la estimación del riesgo vascular a más largo plazo: 30 años (estudio Framingham) (Pencina et al. 2009), e incluso a lo largo de toda la vida del paciente (Hippisley-Cox et al. 2010) (Berry et al. 2012). Por tanto, teniendo en cuenta los factores de riesgo de los adultos jóvenes, estamos en condiciones de establecer un pronóstico vital cardiovascular. Dado que la patología cardiovascular es la primera causa de muerte en nuestro medio ¿no deberíamos realizar un esfuerzo especial en los sujetos de especial riesgo a largo plazo? Desde luego, desde un punto de vista de salud poblacional, es preciso reforzar los mensajes de control de los factores de riesgo en la población: medidas antibacaco, fomento del ejercicio físico y dieta saludable... La mejora del estilo de vida es un imperativo mucho más potente en pacientes con elevado riesgo vascular a largo plazo. Pero ello no debe impedir el planteamiento de otras medidas incluso farmacológicas.

En este sentido, es interesante destacar que la hiperlipemia en edades jóvenes es predictora de complicaciones a largo plazo también en sujetos sin dislipemias genéticas (Navar-Boggan et al. 2015). Dentro de las medidas farmacológicas para la prevención cardiovascular podemos destacar: el tratamiento hipotensor, hipoglucemiante, hipolipemiante y antiagregante. El estudio Steno II demostró que el abordaje global de los factores de riesgo es capaz de reducir las complicaciones cardiovasculares entorno a un 50% (Gaede et al. 2008). En el mismo estudio se estima que entorno a las tres cuartas partes del beneficio obtenido con la intervención eran atribuibles al efecto del tratamiento hipolipemiante. Sin embargo, estudios recientes ponen en cuestión el beneficio real del tratamiento hipotensor o hipoglucemiante intensivo, al menos en pacientes diabéticos (The ACCORD Study Group 2010) (ACCORD Study Group et al. 2011). Del mismo modo, el valor real del tratamiento antiagregante en prevención primaria dista de estar claramente definido (Baigent et al. 2009). Por el contrario, el tratamiento hipolipemiante con estatinas ha demostrado su utilidad también en pacientes de riesgo 'medio' (Yusuf, Bosch, et al. 2016; Yusuf, Lonn, et al. 2016). Finalmente, disponemos de estudios a largo plazo de la evolución de pacientes tratados con estatinas desde hace varias décadas (Ford et al. 2016). Estos estudios muestran dos aspectos importantes: 1) el tratamiento con estatinas no se asocia con aumento de mortalidad por cáncer o por ninguna otra causa; 2) el tratamiento con estatinas ofrece protección cardiovascular a muy largo plazo, con reducción de morbilidad y de mortalidad.

Idealmente, el balance riesgo-beneficio del tratamiento con estatinas a largo plazo en pacientes de riesgo vascular alto a largo plazo debería resolverse en un ensayo clínico controlado. Sin embargo, este tipo de estudio requeriría un enorme número de pacientes y un seguimiento tan extenso que es poco concebible que pueda desarrollarse. Por tanto, como en tantas zonas de la medicina, la aproximación terapéutica tiene un grado notable de incertidumbre. Los pacientes deben estar informados del beneficio potencial en términos comprensibles (edad vascular, 'años de vida libres de complicaciones vasculares ganados con el tratamiento', adherencia, costes) y participar activamente en la decisión de tomar o no tratamiento activo. En este sentido, es necesario destacar que iniciar el tratamiento en edades

Figura 8. Retraso en inicio de tratamiento preventivo y pérdida de eficacia preventiva. Para cualquier combinación de factores de riesgo, los meses de vida libre de enfermedad ganados disminuyen si la intervención preventiva se demora en el tiempo. Se muestra el ejemplo de los cambios de vida libre de enfermedad vascular ganados en varones (cuadrados rellenos) o mujeres (círculos vacíos) fumadores con colesterol de 4 mmol/L para diferentes niveles de presión arterial con un tratamiento que reduzca el riesgo vascular en un 30% (por ejemplo una estatina). Adaptado de (Finegold et al. 2016). El ejemplo ilustra que esperar a alcanzar un nivel de riesgo elevado puede hacer perder oportunidades terapéuticas con repercusión importante sobre el paciente



más tempranas ofrece un mayor beneficio terapéutico que el diferirlo en el tiempo (Finegold et al. 2016) (Fontana et al. 2014).

El tratamiento hipolipemiante a largo plazo en pacientes jóvenes ofrece una oportunidad de mejora del pronóstico de estos pacientes, pero implica una exposición a un fármaco durante muchos años y debe implicar al paciente en la toma de decisiones (Fontana et al. 2014; Finegold et al. 2016; JBS3 Board 2014).

En resumen, las complicaciones cardiovasculares de la edad avanzada se desarrollan por la exposición acumulada a diversos factores de riesgo vascular en edades más tempranas de la vida. Hasta fecha reciente, el esfuerzo del control de los factores de riesgo vascular, notablemente la dislipemia, estaba concentrado a la estimación del riesgo vascular a un plazo relativamente corto (10 años). En los pacientes de 'alto riesgo vascular' las guías recomiendan un tratamiento hipolipemiante intensivo, recogido en la expresión 'cuanto más bajo mejor'. Sin embargo, diferir el control de factores

de riesgo hasta alcanzar un riesgo absoluto a corto plazo elevado implica despreciar el beneficio potencial del control de los mismos antes de que se desarrollen lesiones vasculares graves. La estimación del riesgo vascular global 'a lo largo de la vida' está emergiendo como una forma de identificar sujetos en los que el tratamiento preventivo a edades más precoces puede ofrecer un beneficio clínico evidente. La demostración del beneficio en prevención cardiovascular con fármacos hipolipemiantes seguros, eficaces y baratos está desplazando complementando el paradigma 'cuanto más bajo mejor' con el nuevo paradigma 'cuanto antes mejor'.

Referencias bibliográficas

- ACCORD Study Group** et al., 2011. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 364(9), pp.818-828.
- Baigent, C.** et al., 2009. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 373(9678), pp.1849-1860.
- Berry, J.D.** et al., 2012. Lifetime risks of cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*, 366(4), pp.321-329.
- Bertomeu, A.** et al., 2003. Preclinical coronary atherosclerosis in a population with low incidence of myocardial infarction: cross sectional autopsy study. *BMJ: British Medical Journal*, 327(7415), pp.591-592.
- Boekholdt, S.M.** et al., 2014. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(5), pp.485-494.
- Cannon, C.P.** et al., 2015. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*, 372(25), pp.2387-2397.
- Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration, 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376(9753), pp.1670-1681.
- Cuende, J.I.**, 2016. La edad vascular frente al riesgo cardiovascular: aclarando conceptos. *Revista Española de Cardiología*, 69(03), pp.243-246.
- Cuende, J.I., Cuende, N. & Calaveras-Lagartos, J.**, 2010. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *European heart journal*, 31(19), pp.2351-2358.
- D'Agostino, R.B., Sr** et al., 2008. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117(6), pp.743-753.
- Dégano, I.R., Elosua, R. & Marrugat, J.**, 2013. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Revista Española De Cardiología (English Ed.)*, 66(6), pp.472-481.
- Enos, W.F., Holmes, R.H. & Beyer, J.**, 1953. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *Journal of the American Medical Association*, 152(12), pp.1090-1093.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 285(19), pp.2486-2497.
- Finegold, J.A.** et al., 2016. Distribution of lifespan gain from primary prevention intervention. *Open Heart*, 3(1), p.e000343.
- Fontana, M.** et al., 2014. Patient-Accessible Tool for Shared Decision Making in Cardiovascular Primary Prevention: Balancing Longevity Benefits Against Medication Disutility. *Circulation*, 129(24), pp.2539-2546.
- Ford, I.** et al., 2016. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 133(11), pp.1073-1080.
- Gaede, P.** et al., 2008. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 358(6), pp.580-591.
- Goff, D.C.** et al., 2014. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), pp.2935-2959.
- Guijarro, C.**, 2008. In search of lost time: age, CVD, and intensive statin treatment. *Lancet*, 372(9638), p.535.
- Guijarro, C. & García-Díaz, J. de D.**, 2013. Estrategias terapéuticas. Evolución y estado actual de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*, 25(2), pp.92-97.
- Guijarro, C. & Ruilope, L.M.**, 2015. Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducción del riesgo vascular. Proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9): una nueva diana terapéutica. *Medicina Clínica*, 145(2), pp.67-69.
- Hippisley-Cox, J.** et al., 2010. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 341, p.c6624.
- Instituto Nacional de Estadística, 2016. Mortalidad global en España 2014. Mortalidad cardiovascular. Disponible en: <http://ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>.
- JBS3 Board**, 2014. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart (British Cardiac Society)*, 100 Suppl 2, pp.ii-ii67.
- Lewington, S.** et al., 2007. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 370(9602), pp.1829-1839.
- Lloyd-Jones, D.M.** et al., 2006. Prediction of Lifetime Risk for Cardiovascular Disease by Risk Factor Burden at 50 Years of Age. *Circulation*, 113(6), pp.791-798.
- Lopez-Gonzalez, A.A.** et al., 2014. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *European Journal of Preventive Cardiology*.
- Marrugat, J.** et al., 2003. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Revista Española De Cardiología*, 56(3), pp.253-261.
- McGill, H.C.** et al., 2000. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), p.1307s-1315s.
- McQueen, M.J.** et al., 2008. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet (London, England)*, 372(9634), pp.224-233.
- Navar-Boggan, A.M.** et al., 2015. Hyperlipidemia in Early Adulthood Increases Long-Term Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation*.
- Nordstgaard, B.G.** et al., 2013. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, p.eht273.
- Pencina, M.J.** et al., 2009. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*, 119(24), pp.3078-3084.
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M.**, et al., 2012. 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*, 33(13), pp.1635-1701.
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, W.M.M.**, et al., 2012. 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*, 223(1), pp.1-68.
- Robinson, J.G.** et al., 2015. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, 372(16), pp.1489-1499.
- Sabatine, M.S.** et al., 2015. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*, 372(16), pp.1500-1509.
- Sell, C. & Van Heyningen, C.**, 2012. Familial hypercholesterolaemia and dyslipidaemias: new international guidelines for clinical practice. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 12(3), pp.130-134.
- Sniderman, A.D. & Furberg, C.D.**, 2008. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet (London, England)*, 371(9623), pp.1547-1549.
- Stone, N.J.** et al., 2014. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), pp.2889-2934.

The ACCORD Study Group, 2010. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. Available at: <http://content.nejm.org/cgi/doi/10.1056/NEJMoa1001286>.

Versmissen, J. et al., 2008. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 337, p.a2423.

Wald, N.J., Simmonds, M. & Morris, J.K., 2011. Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age. *PLoS One*, 6(5), p.e18742.

Yusuf, S., Lonn, E., et al., 2016. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1600177

Yusuf, S., Bosch, J., et al., 2016. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176