CLAVES
para el control de la
EVA
en Atención Primaria

Dra. M.ª Isabel Egocheaga Cabello
Responsable del Área
de Cardiovascular y Diabetes
de la SEMG

Dr. Antonio Ruiz García
Coordinador del GT
de Enfermedades Cardiovasculares
de SEMERGEN

SEMERGEN
CNC 2026-00127

SEMG
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

CLAVES
para el control de la
EVA
en Atención Primaria

Dra. M.ª Isabel Egocheaga Cabello
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Universitario Isla de Oza, Madrid. Responsable del Área de Cardiovascular y Diabetes de la SEMG

Dr. Antonio Ruiz García, PhD
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Universitario Pinto. Unidad de Lípidos y Prevención Cardiovascular, Madrid. Miembro del GT de Diabetes, Endocrinología y Metabolismo. Coordinador del GT de Enfermedades Cardiovasculares de SEMERGEN

© Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
Jorge Juan 66 -local. 28009-Madrid
www.semergen.es

© Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)
Paseo Imperial, 10-12, 1º. 28005 Madrid
www.semg.es

Diseño, realización y coordinación editorial:

IMC INTERNATIONAL MARKETING & COMMUNICATION, S. A.

Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-19461-30-8
Depósito legal: M-22826-2026

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ÍNDICE

Introducción 5

El c-LDL, factor etiológico de la enfermedad vascular aterosclerótica 5

Concentraciones de c-LDL: cuanto más bajas, cuanto antes y cuanto más tiempo, mejor 5

Estratificación del riesgo vascular 7

Herramientas para el cálculo del riesgo cardiovascular: SCORE2/SCORE2-OP 7

Detección de la EVA en individuos sin eventos previos 10

Valoración integral del riesgo vascular 10

Objetivos de c-LDL según categorías de riesgo vascular 11

Estrategias para el control del c-LDL en Atención Primaria 13

Terapia hipolipemiante de alta intensidad 13

Importancia de la terapia combinada con ácido bempedoico para alcanzar los objetivos 15

Bibliografía 23

Introducción

EL C-LDL, FACTOR ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD VASCULAR ATEROSCLERÓTICA

La arteriosclerosis es un proceso patológico continuo del que se conoce el agente causal. El proceso aterosclerótico se produce por el depósito de partículas plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en el espacio del subendotelio vascular, lugar donde estas moléculas sufren transformaciones que inician la formación de la placa aterosclerótica[1]. Por lo tanto, el factor etiológico de la enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) es el c-LDL.

CONCENTRACIONES DE C-LDL: CUANTO MÁS BAJAS, CUANTO ANTES Y CUANTO MÁS TIEMPO, MEJOR

La disminución de las concentraciones plasmáticas de c-LDL para minimizar el riesgo de padecer un evento cardiovascular es una cuestión indiscutible en la actualidad. La evidencia científica disponible ha demostrado que, independientemente de las concentraciones plasmáticas basales de c-LDL, por cada 38,7 mg/dl (1 mmol/l) de disminución de c-LDL conseguida mediante tratamientos hipolipemiantes durante cinco años se reduce un 22 % el riesgo de padecer EVA fatal o no fatal[2,3].

El reciente metaanálisis de Karungi et al. muestra que iniciar el tratamiento en estadios precoces antes de que el riesgo sea alto y que la reducción del c-LDL ofrece un beneficio cardiovascular acumulativo y temprano similar al conseguido a largo plazo, por lo que se deduce que previene mejor la acumulación de placa en prevención primaria, en vez de esperar a que el riesgo aumente[4].

La consecución del control del c-LDL, y mantenerlo a largo plazo dentro de los objetivos recomendados por las guías[5,6], ralentiza la progresión de la aterosclerosis y reduce el riesgo vascular a lo largo de la vida[7]. Además, el control del c-LDL y su persistencia en valores adecuados se asocia con un menor riesgo de padecer episodios cardiovasculares fatales o no fatales[8].

Punto clave

Conseguir alcanzar los objetivos de c-LDL recomendados por las guías y mantener estos niveles en el tiempo es crucial para frenar la progresión de la aterosclerosis y reducir el riesgo cardiovascular a largo plazo.



Estratificación del riesgo vascular

Según la guía de 2021 de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC) sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) en la práctica clínica[5] y la actualización de 2025 de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis de la guía de la ESC/EAS 2019 para el manejo de las dislipemias[6], el riesgo vascular (RV) es la probabilidad o riesgo de padecer en 10 años un episodio cardiovascular fatal o no fatal, incluyendo el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal.

La valoración del RV global es imprescindible antes de implementar cualquier intervención sobre los estilos de vida saludables y/o farmacológica[5,6].

HERRAMIENTAS PARA EL CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR: SCORE2/SCORE2-OP

En el ámbito de la Atención Primaria, es prioritario seguir las recomendaciones de las guías basadas en el entorno de las personas en las que se van a implementar.

El proyecto europeo SCORE *(Systematic Coronary Risk Evaluation)* ha desarrollado un sistema de estimación del RV global adaptado a la población de los países europeos, categorizando cuatro tipos de regiones según sus respectivas tasas de mortalidad estandarizadas (TME): países de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto[9,10]. Esto permite que países como España, etiquetado como de bajo riesgo y que tiene menor incidencia de EVA, sean valorados globalmente con un RV menor que el de otras regiones europeas cuyas TME son más altas y cuyas poblaciones, por tanto, presentan un mayor riesgo de sufrir o fallecer por un episodio cardiovascular.

En las personas aparentemente sanas, se recomienda el cálculo del RV según las tablas SCORE2[9] para la población entre 40 y 69 años, y el cálculo del RV según las tablas SCORE2-OP *(Older Persons)*[10] para la población entre 70 y 89 años.

Las tablas SCORE2 actuales[8, 9] calculan el RV a 10 años por EVA tanto mortal como no mortal, mientras que las anteriores solo consideraban el riesgo de mortalidad vascular. Estas tablas incluyen las variables edad, sexo biológico, tabaquismo, presión arterial sistólica y el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (c-no-HDL), variable lipídica que ha sustituido al colesterol total[8, 9] que se consideraba en las anteriores tablas SCORE.

Pueden consultarse en:

Categorías de riesgo vascular

La actualización de 2025 de la guía ESC/EAS para el manejo de las dislipidemias[5] estratifica a las personas aparentemente sanas en cuatro categorías de RV a 10 años: bajo (< 2 %), moderado (entre ≥ 2 % y < 10 %), alto (entre ≥ 10 % y < 20 %) y muy alto (≥ 20 %) (tabla 1).

Es muy importante tener en cuenta que la valoración del RV por SCORE2 o SCORE2-OP solo se aplica a personas aparentemente sanas y que no se debe realizar en aquellas que padecen otras condiciones clínicas cardiovasculares importantes o enfermedades como diabetes (DM), enfermedad renal crónica (ERC) o EVA , las cuales ya están categorizadas con un RV moderado, alto o muy alto (tabla 1)[5, 6].

La actualización de 2025 de la guía ESC/EAS para el manejo de las dislipidemias[6] establece también la categoría del **RV extremo** para aquellos individuos con EVA en varios lechos vasculares (p. ej.: coronaria, periférica) o con episodios vasculares recurrentes mientras están en tratamiento farmacológico hipolipemiante a la máxima dosis tolerada.

Tabla 1. Categorías de riesgo vascular

Riesgo vascular	Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
SCORE2 (40-69 años) SCORE2-OP (70-89 años)	< 2 %	≥ 2 % a < 10 %	10 % a < 20 %	≥ 20 %
	Considerar la valoración de los factores potenciadores de RV		· HF sin FRV principal · CT > 310 mg/dl · c-LDL > 190 mg/dl · PA ≥ 180/110 mmHg	· HF con FRV principal · EVA clínica documentada* o con imágenes inequívocas§
		· DM < 10 años de evolución · DM1 < 35 años · DM2 < 50 años · DM sin FRV · DM sin LOD	· DM ≥ 10 años · DM con 1-2 FRV principales sin LOD	· DM1 > 20 años · DM con ≥ 3 FRV principales · DM con LOD
			ERC moderada: · ERC G1/G2 + A2/A3 · ERC G3a + A1/A2 · ERC G3b + A1	ERC grave: · ERC G3a + A3 · ERC G3b + A2/A3 · ERC G4 o G5

Categorías de ERC según filtrado glomerular estimado (FGe) según CKD-EPI (ml/min/1,73 m^2): G1 ≥ 90; G2 60-89; G3a: FGe 45-59; G3b: FGe 30-44; G4: FGe 15-29; G5: FGe < 15. Categorías según albuminuria (mg/g): A1, sin albuminuria (< 30); A2, albuminuria (30-300); A3, proteinuria (> 300).

* EVA clínica documentada: infarto de miocardio, síndrome coronario, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebrovascular, aneurisma de la aorta y enfermedad arterial periférica.

§ Imágenes inequívocas: placa de ateroma carotídea significativa (engrosamiento focal de la íntima-media de la pared del vaso circundante carotídeo > 1,5 mm o > 50 % de la pared del vaso circundante carotídeo).

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; DM1: DM tipo 1; DM2: DM tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; EVA: enfermedad vascular aterosclerótica; FRV: factores de riesgo vascular (antecedente familiar de EVA prematura, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial); HF: hipercolesterolemia familiar; LOD: lesión de órgano diana definida como lesión microvascular (p. ej.: albuminuria, proteinuria, retinopatía, neuropatía); PA: presión arterial; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Evaluation* 2; SCORE2-OP: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons*.

Adaptada de las referencias 5 y 6.

DETECCIÓN DE LA EVA EN INDIVIDUOS SIN EVENTOS PREVIOS

La detección de la enfermedad vascular subclínica consiste en identificar alteraciones estructurales en las arterias, como placas de ateroma, antes de que causen episodios agudos ateroscleróticos, con el fin de permitir la reclasificación del RV.

Las pruebas no invasivas para la detección de la enfermedad vascular subclínica son: la ecografía vascular, en busca de placas de ateroma en las arterias carótidas y femorales; la valoración del índice tobillo-brazo, para detectar la presencia de enfermedad arterial periférica, y la medición de unidades Agatston del calcio arterial coronario mediante tomografía computarizada.

VALORACIÓN INTEGRAL DEL RIESGO VASCULAR

La coexistencia de otros factores de RV potencia la acción arteriosclerótica de las moléculas lipoproteicas, por lo que, para la prevención óptima de los episodios de EVA, es preciso considerar el RV global de cada individuo y actuar de forma integral sobre todos los factores que aumentan el RV.

Con el fin de mejorar la precisión de la categoría del RV de cada paciente, se debe considerar la modificación del RV en aquellos individuos con riesgo moderado o cercanos a los umbrales de cambio de categoría de RV. La presencia de factores modificadores o potenciadores de RV en personas aparentemente sanas permite reclasificarlas en una categoría de RV superior a la calculada previamente por los algoritmos SCORE2 o SCORE2-OP (tabla 2)[6].

Tabla 2. Factores modificadores/potenciadores de riesgo vascular

BIOMARCADORES
• Elevación persistente de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (> 2 mg/l)
• Elevación de la lipoproteína (a) (> 50 mg/dl [> 105 nmol/l])
• Presencia de aterosclerosis coronaria subclínica detectada por imagen o una puntuación elevada del calcio arterial coronario

Continúa

Tabla 2. Factores modificadores/potenciadores de riesgo vascular (continuación)

CONDICIONES DEMOGRÁFICAS/CLÍNICAS
• Historia familiar de enfermedad vascular aterosclerótica prematura (hombres: < 55 años; mujeres: < 60 años)
• Etnias de alto riesgo (p. ej.: sur de Asia)
• Factores estresantes psicosociales, incluido el agotamiento vital
• Aislamiento social
• Inactividad física
• Obesidad y obesidad abdominal
• Síndrome de apnea obstructiva del sueño
• Antecedentes de menopausia precoz
• Preeclampsia u otros trastornos hipertensivos del embarazo
• Trastornos psiquiátricos mayores
• Enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas
• Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Elaboración propia a partir de la referencia 6.

OBJETIVOS DE C-LDL SEGÚN CATEGORÍAS DE RIESGO VASCULAR

Las lipoproteínas aterogénicas se caracterizan porque contienen apolipoproteína B (ApoB), entre las que se incluyen la lipoproteína (a) [Lp (a)], VLDL, LDL, IDL y remanentes de colesterol. El objetivo del tratamiento hipolipemiante es reducir la morbimortalidad vascular mediante el control de las concentraciones de las lipoproteínas aterogénicas. En la práctica clínica habitual, esto se consigue mediante la reducción del c-LDL generalmente o del c-no-HDL en el caso de coexistir hipertrigliceridemia. La evidencia científica ha demostrado que la consecución de niveles inferiores a los umbrales recomendados por las guías[4,5], reducen el depósito lipídico endotelial, estabilizando la placa aterosclerótica e incluso revirtiendo la aterosclerosis[1-3].

Los objetivos de control de los parámetros del perfil lipídico se asignan según las categorías de RV de cada individuo (tabla 3).

Tabla 3. Objetivos de control de perfil lipídico

	RV bajo	RV moderado	RV alto	RV muy alto	RV extremo
c-LDL	< 116 mg/dl	< 100 mg/dl	< 70 mg/dl y ↓≥ 50 % del c-LDL basal	< 55 mg/dl y ↓≥ 50 % del c-LDL basal	< 40 mg/dl y ↓≥ 50 % del c-LDL basal
c-no-HDL	< 146 mg/dl	< 130 mg/dl	< 100 mg/dl	< 85 mg/dl	< 70 mg/dl
ApoB	< 116 mg/dl	< 100 mg/dl	< 80 mg/dl	< 65 mg/dl	< 50 mg/dl

ApoB: apolipoproteína B; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol unido a lipoproteínas que no son de alta densidad; RV: riesgo vascular.

Adaptada de las referencias 5 y 6.

Punto clave

Existen parámetros invariables, como el sexo y la edad, o variables, como el tabaquismo, la presión arterial sistólica y los niveles de c-no-HDL, que se ponderan para categorizar el riesgo vascular en personas aparentemente sanas. Además de estos, hay otros muchos factores potenciadores que incrementan el riesgo vascular, entre los que cabe destacar los niveles elevados de lipoproteína (a) y la historia de enfermedad vascular aterosclerótica prematura en familiares de primer grado. De lo que no cabe duda es de que el c-LDL es el factor etiológico de la enfermedad vascular aterosclerótica y, por lo tanto, la diana principal sobre la que se debe actuar de manera precoz.

Estrategias para el control del c-LDL en Atención Primaria

Las estrategias de intervención farmacológicas y no farmacológicas se deben implementar adecuándose al RV de cada individuo y a sus concentraciones basales de c-LDL[5,6] (tabla 4).

Tabla 4. Estrategias de intervención en función del RV total y las concentraciones de c-LDL

<table>
<tr><th rowspan="2">Riesgo vascular</th><th colspan="6">Concentraciones de c-LDL (sin tratamiento) (mg/dl)</th></tr>
<tr><th>< 55</th><th>< 70</th><th>70 a < 100</th><th>100 a < 116</th><th>116 a < 190</th><th>≥ 190</th></tr>
<tr><td>Bajo</td><td colspan="4">Consejos sobre cambios saludables en el estilo de vida</td><td>Cambios en el estilo de vida y fármacos si no hay control</td><td rowspan="2">RCV alto o muy alto</td></tr>
<tr><td>Moderado</td><td colspan="3">Cambios saludables en el estilo de vida</td><td colspan="2">Cambios saludables en el estilo de vida y fármacos si no hay control</td></tr>
<tr><td>Alto</td><td colspan="2">Cambios en el estilo de vida y considerar fármacos</td><td colspan="4">Cambios en el estilo de vida e intervención farmacológica hipolipemiante</td></tr>
<tr><td>Muy alto</td><td>Cambios en el estilo de vida y considerar fármacos</td><td colspan="5">Cambios saludables del estilo de vida e intervención farmacológica hipolipemiante</td></tr>
<tr><td>Extremo</td><td colspan="6">Cambios saludables en el estilo de vida e intervención farmacológica hipolipemiante</td></tr>
</table>

Adaptada de las referencias 5 y 6.

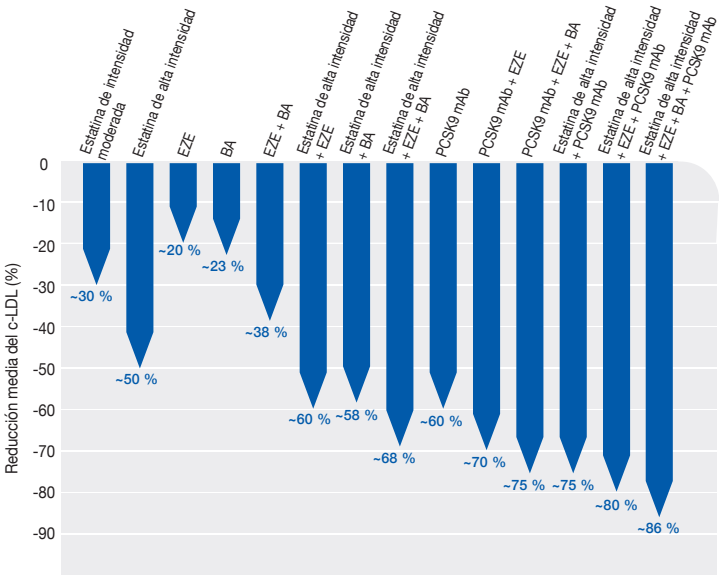
TERAPIA HIPOLIPEMIANTE DE ALTA INTENSIDAD

La disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas hipolipemiantes ha permitido un cambio en la estrategia de abordaje de las dislipidemias. Se ha modificado el concepto de estatinas de baja, moderada o alta intensidad hacia

el enfoque de terapia hipolipemiante de baja, moderada o alta intensidad, que contempla la necesidad e indicación de la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción para obtener los objetivos ambiciosos que actualmente se precisan en la reducción del c-LDL (figura 1)[11]. Por tanto, es importante planificar la terapia hipolipemiante en función del c-LDL basal del paciente, de su riesgo cardiovascular y del objetivo que se desee alcanzar. La estrategia *Fire to Target* se define como una estrategia individualizada que busca alcanzar los objetivos lo antes posible[12].

Los conceptos de prevención primaria y prevención secundaria en la enfermedad aterosclerótica se reorientan hacia una perspectiva más integral, centrada en la prevención de la aparición de la placa de ateroma, su tratamiento y estabilización y la posibilidad de regresión[13].

Figura 1. Reducción media del c-LDL alcanzada con diferentes tratamientos farmacológicos con beneficios cardiovasculares demostrados



c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EZE: ezetimiba; BA: ácido bempedoico; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; PCSK9 mAb: anticuerpo monoclonal contra PCSK9.

Adaptada de la referencia 6.

IMPORTANCIA DE LA TERAPIA COMBINADA CON ÁCIDO BEMPEDOICO PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS

A pesar del uso de estatinas de alta potencia, una proporción significativa de pacientes no logra alcanzar sus objetivos terapéuticos debido a la variabilidad individual o a la intolerancia a las estatinas que, aunque afecta a menos del 7-9 % de los pacientes, representa una barrera crítica. En este contexto, el ácido bempedoico (AB) surge como una pieza fundamental en la terapia combinada[14].

La eficacia del AB se potencia significativamente cuando se utiliza en combinación:

- **Combinación fija con ezetimiba:** esta asociación es especialmente eficaz, se logran reducciones medias del 38 % al 40 % en el c-LDL.
- **Combinación con estatinas de alta intensidad:** se obtienen reducciones del c-LDL de en torno al 65 %.
- **Triple terapia oral:** la suma de estatinas de alta intensidad, ezetimiba y AB permite alcanzar reducciones de aproximadamente el 69-72 %. Se trata de una alternativa oral eficaz antes de recurrir a terapias inyectables.

Mecanismo de acción

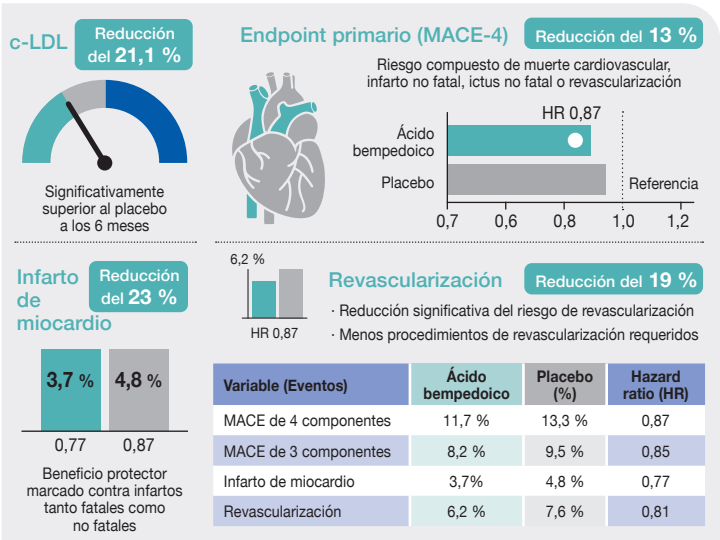
El AB es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) que actúa en la misma vía de síntesis del colesterol que las estatinas, pero en un paso anterior. Disminuye el colesterol intracelular, produciendo una regulación al alza de los receptores de LDL y reduciendo las concentraciones de c-LDL en sangre. Se trata de un profármaco que requiere de la activación por la enzima acil-CoA sintetasa 1 de cadena larga, que se encuentra en el hígado y no en el músculo esquelético, lo que minimiza el riesgo de efectos adversos musculares. Además, también disminuye la síntesis de los ácidos grasos hepáticos[6].

Eficacia: reducción del c-LDL y del riesgo de eventos cardiovasculares

El estudio CLEAR Outcomes, publicado en el año 2023, analiza los beneficios del AB frente a placebo. En pacientes que no podían o no querían tomar

estatinas y presentaban riesgo cardiovascular elevado, el tratamiento con 180 mg diarios de AB demostró una sólida eficacia tanto en la modificación del perfil lipídico como en la reducción de eventos clínicos (figura 2)[15]:

Figura 2. Resultados principales de eficacia del estudio CLEAR Outcomes



Variable (Eventos)	Ácido bempedoico	Placebo (%)	Hazard ratio (HR)
MACE de 4 componentes	11,7 %	13,3 %	0,87
MACE de 3 componentes	8,2 %	9,5 %	0,85
Infarto de miocardio	3,7%	4,8 %	0,77
Revascularización	6,2 %	7,6 %	0,81

Elaboración de los autores, generada por IA a partir de la referencia 15.

- Partiendo de un nivel basal medio de c-LDL de 139,0 mg/dl, el AB logró una reducción del c-LDL del 21,1 % frente a placebo a los seis meses de tratamiento (diferencia absoluta de 29,2 mg/dl; IC 95 %, 20,3-21,9).
- Se observó un efecto antiinflamatorio significativo, con una disminución del 21,6 %, IC 95 %, 23,7-19,6) en los niveles de proteína C reactiva ultrasensible respecto al grupo placebo.
- Resultados cardiovasculares: tras un seguimiento mediano de 40,6 meses, el fármaco redujo significativamente el riesgo del objetivo primario compuesto MACE-4 (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria) en un 13 % (HR 0,87; IC 95 %, 0,79-0,96; p = 0,004).

- Objetivos secundarios: reducción del 15 % en el MACE-3 (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortales) (HR 0,85; p = 0,006), disminución del 23 % en el riesgo de infarto de miocardio fatal y no fatal (HR 0,77; p = 0,002) y reducción del 19 % en la necesidad de revascularización coronaria (HR 0,81; p = 0,001).
- No se observaron beneficios significativos en la incidencia de ictus ni en la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa.

Resultados en pacientes con diabetes

En un análisis preespecificado del ensayo CLEAR Outcomes (figura 3), se evaluó detalladamente la eficacia y seguridad del AB según el estado glucémico de los pacientes (diabetes, prediabetes y normoglucemia)[16]:

- Los **pacientes con diabetes** representaron el 45,6 % de la población del estudio (6373 pacientes) y mostraron los beneficios más pronunciados en términos absolutos (la reducción absoluta del riesgo fue casi el doble que en los pacientes sin diabetes). En estos pacientes, el AB redujo el riesgo relativo del MACE-4 en un 17 % (HR 0,83) y del MACE-3 en un 20 % (HR 0,80) en comparación con el placebo.
- En el subgrupo de **pacientes con diabetes y sin enfermedad cardiovascular previa**, la eficacia fue notable, con una reducción del 30 % en el MACE-4 y del 35 % en el MACE-3.
- El AB redujo el c-LDL entre un 24 % y un 26 % y el colesterol no-HDL entre un 19 % y un 21 % de manera similar en **todos los estratos glucémicos** (diabetes, prediabetes y normoglucemia).
- A diferencia de las estatinas, el AB presentó un perfil de seguridad excepcional, ya que no aumentó la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ni el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes que no la padecían previamente.

La mayor parte de los pacientes con diabetes tienen alto o muy alto riesgo cardiovascular, lo que implica la necesidad de alcanzar objetivos de c-LDL más estrictos[5,6]. El AB:

- Permite intensificación sin empeorar la tolerabilidad.
- Es especialmente útil cuando el paciente no tolera estatinas o en caso de necesitarse combinación para alcanzar < 55 o < 70 mg/dl.

Pacientes con síndrome coronario crónico o pacientes tras síndrome coronario agudo

El tratamiento con AB ha demostrado una eficacia significativa en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes en prevención secundaria, es decir, aquellos con EVA establecida, lo que incluye el síndrome coronario previo. De los 13.970 pacientes estudiados en CLEAR Outcomes, 9764 (69,9 %) pertenecían al grupo de prevención secundaria y, dentro de este grupo, el 51,1 % tenía enfermedad coronaria[15].

El beneficio del AB no solo es consistente para el primer evento, sino que además se acentúa al considerar el número total de eventos. Se observaron reducciones significativas en el riesgo de sufrir un segundo (26 %), tercer (31 %) y hasta un cuarto o más eventos cardiovasculares (48 %).

Aunque el beneficio relativo (porcentaje de reducción del riesgo) fue ligeramente más modesto en prevención secundaria que en primaria, el impacto clínico es muy significativo debido a la alta carga de eventos recurrentes que presentan estos pacientes. La capacidad del fármaco para reducir infartos y revascularizaciones de forma consistente lo posiciona como una herramienta esencial para el manejo del riesgo residual en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y aquellos que no toleran las estatinas[14].

Por otra parte, el descenso de un 22-27 % de la proteína C reactiva ultrasensible (hsCRP) puede aportar un valor añadido beneficioso frente al componente inflamatorio de la enfermedad coronaria. Sin embargo, aunque la reducción es relevante a nivel estadístico, no está clara la traducción clínica de este descenso.

En pacientes con cardiopatía isquémica estable, el AB ayuda a cerrar la "brecha terapéutica" frecuente tras el fracaso para alcanzar los objetivos terapéuticos estatina/ezetimiba.

Enfermedad vascular aterosclerótica en la mujer

En general, las mujeres con EVA suelen estar infradiagnosticadas, infratratadas e infrarrepresentadas en los ensayos clínicos. La presentación clínica puede ser diferente, se han demostrado demoras en los tiempos de consulta y en los de realización de pruebas diagnósticas y la respuesta a los fármacos es distinta (por ejemplo, hay más discontinuación debido a los efectos adversos

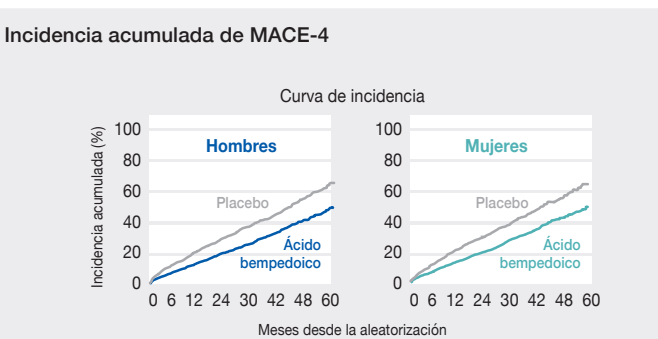
de las estatinas)[17]. Todo ello empeora las tasas de morbimortalidad, rehabilitación y recuperación tras un evento vascular agudo.

Es destacable la representación femenina en CLEAR Outcomes (~48 %), lo que supone el porcentaje más alto de mujeres incluidas en los ensayos clínicos recientes de tratamientos hipolipemiantes sobre reducción de eventos cardiovasculares. La eficacia del AB en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares es similar entre hombres y mujeres[15]. Los análisis agrupados de los ensayos fase 3 con ácido bempedoico mostraron que las mujeres experimentaban una mayor reducción de c-LDL y otros parámetros lipídicos que los hombres, especialmente en pacientes tratados con estatinas. Estos hallazgos deben interpretarse como exploratorios:

- Las mujeres con EVA tratadas con estatinas mostraron una reducción de c-LDL corregida por placebo significativamente mayor que los hombres (–21,2 % *vs*. –17,4 %, p = 0,044).
- La probabilidad de alcanzar objetivos es diferente: las mujeres tienen 1,6 veces más probabilidades que los hombres de lograr una reducción ≥ 30 % de sus niveles basales de c-LDL con AB.

Por tanto, el AB ha demostrado eficacia y seguridad similares en mujeres y hombres, constituyendo una alternativa especialmente útil en mujeres con EVA.

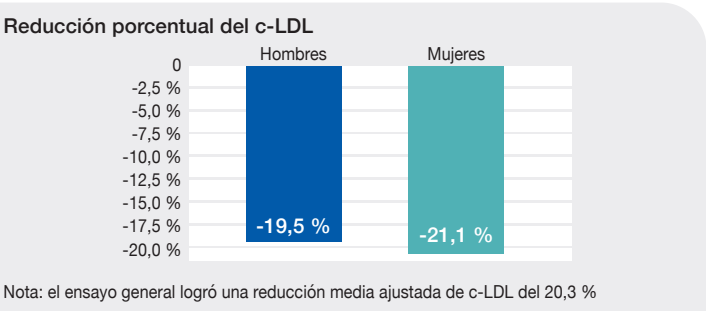
Figura 3. Resultados del estudio CLEAR Outcomes desglosados por sexo



Razón de riesgo, 0,87 (IC 95 %, 0,79-0,96) p = 0,004

Continúa

Figura 3. Resultados del estudio CLEAR Outcomes desglosados por sexo (continuación)



Elaboración de los autores, generada por IA a partir de las referencias 15 y 18.

Seguridad

El AB presenta un perfil de seguridad favorable y diferenciado, especialmente en lo que respecta a la tolerancia muscular, lo cual es fundamental para su uso en pacientes que no pueden tomar estatinas[11, 19-22].

- Inhibe el transportador renal OAT2, lo que reduce la excreción de ácido úrico.
- Hiperuricemia: se ha observado un aumento de los niveles de ácido úrico en sangre (10,9 % con el fármaco *vs*. 5,6 % con placebo).
- Gota: el ácido bempedoico puede aumentar los niveles de ácido úrico en suero debido a la inhibición del OAT2 tubular renal y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar gota en pacientes con antecedentes de gota o predispuestos a esta[20].
- En pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis, no se recomienda su uso por no existir datos suficientes[20].
- Hígado: se han reportado elevaciones de las transaminasas (ALT/AST) superiores a 3 veces el límite normal en un pequeño porcentaje de pacientes (4,5 % *vs*. 3,0 %). Si estas elevaciones persisten, se debe interrumpir el tratamiento.
- Colelitiasis: el estudio CLEAR Outcomes detectó un ligero aumento en la incidencia de litiasis en la vesícula (2,2 % frente a 1,2 % con placebo).

- A diferencia de las estatinas, el AB no aumenta el riesgo de desarrollar diabetes ni empeora el control glucémico (HbA_{1c}).
- Embarazo y lactancia: está contraindicado en el embarazo debido a la falta de datos sobre su seguridad para el feto y el recién nacido. En relación con la lactancia, el AB y su metabolito activo se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas (la dosis relativa media para el lactante es de aproximadamente el 0,5 % para el AB); por tanto, no se prevén efectos en los recién nacidos/niños lactantes amamantados a las dosis terapéuticas. Su uso en este periodo puede ser considerado valorando el beneficio de la lactancia en el niño frente al beneficio del tratamiento para la mujer.
- Simvastatina: el AB no debe combinarse con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios, ya que aumenta la concentración de esta estatina en sangre, elevando el riesgo de miopatía.

El AB reduce barreras de tratamiento (menos efectos musculares), facilita la adherencia a la terapia combinada y permite alcanzar objetivos en prevención secundaria. En Atención Primaria, AB implica interesantes ventajas, como:

- Administración vía oral.
- Buena tolerabilidad muscular.
- Alternativa antes de terapia inyectable.

Puntos clave

- **El AB permite alcanzar los objetivos de c-LDL con menos efectos musculares, lo que facilita la adherencia al tratamiento.**
- **El control óptimo del c-LDL requiere un cambio de paradigma hacia una intervención temprana e intensiva[5].**

La incorporación del AB en las estrategias de terapia combinada no solo facilita la consecución de objetivos muy exigentes en pacientes de alto riesgo, sino que también ofrece una solución eficaz y segura para aquellos que no toleran las dosis máximas de estatinas, permitiendo un abordaje integral y personalizado de la dislipidemia.

Bibliografía

1. Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Borén J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature. 2002; 417(6890):750–754. https://doi.org/10.1038/nature00804.

2. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016; 316:1289–1297. https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985.

3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376:1670–1681. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

4. Karungi I, Stevens CAT, Brandts J, Ray KK. Cardiovascular event rate modifies response to pharmacologic LDL-C lowering in primary prevention: implications of a systematic review and meta-analysis for clinical practice. Am J Prev Cardiol. 2026; 28:101655. https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2026.101655.

5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M; et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2021; 42(34):3227–3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484.

6. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2025; 46(42):4359–4378. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190.

7. Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. Nat Rev Cardiol. 2024; 21(10):701-716. https://doi.org/10.1038/s41569-024-01039-5.

8. Huang J, Yu Z, Wu Y, Chen C, Chen Z, Zhao J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol time in target range and clinical outcomes in the general population. JACC Adv. 2025; 4(10 Pt 2):102184. https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.102184.

9. SCORE2 Working Group; ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021, 42(25):2439–2454. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309.

10. SCORE2-OP Working Group; ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J. 2021; 42(25):2455–2467. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312.

11. Vivas D, Escobar C, Cordero A, Fernández-Olmo R, Oterino A, Blanco-Echevarría A, et al. Uso de nuevas terapias hipolipemiantes en la práctica clínica.ConsensoSEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N.,REC CardioClinics 2024;59 (4): 310-321. https://doi.org/10.1016/j.recl.2024.06.002.

12. Massana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. Pharmacol Res. 2023; 190:106738. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106738.

13. Jackson EJ, Willard KE, Ballantyne CM. LDL cholesterol management simplified in adults-lower for longer is better: Guidance from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2025;19(5):1200-1207. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.06.002.

14. Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Progress in cardiovascular diseases 2023; 79: 2–11. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.03.001.

15. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. The New England journal of medicine 2023; 388(15): 1353–1364. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024.

16. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, et al; CLEAR Outcomes Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. The lancet. Diabetes & endocrinology 2024;12(1): 19–28. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9.

17. Sambola A, Campuzano R, Castro A, et al. Prevención cardiovascular primaria y secundaria en los ciclos vitales de la mujer. Documento de consenso de la SEC-GT ECV en la Mujer, ACP-SEC, SEGO, AEEM, SEEN, semFYC, SEMERGEN, AEP y AEM. Rev Esp Cardiol. 2025;78(7):639-651. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.recesp.2025.01.015.

18. Goldberg AC, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Leiter LA, Hanselman JC. Evaluation of the efficacy and safety of bempedoic acid in women and men: Pooled analyses from phase 3 trials. Atherosclerosis 2023; 384: 117192. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117192.

19. Escobar C, Barrios V, Ariza A, Campuzano R, Gámez JM, Mostaza JM. Empleo del ácido bempedoico en los pacientes con dislipemia. Una aproximación práctica. Rev Esp Cardiol Supl. 2021;21(C):1-7. https://doi.org/10.1016/S1131-3587(21)00005-4.

20. Ficha técnica Nilemdo 180 mg. Disponible en : https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201425002/FT_1201425002.html.

21. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM, Jr, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. Journal of clinical lipidology 2020; 14(5): 649–659.e6. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009.

22. Bays HE, Bloedon LT, Lin G, Powell HA, Louie MJ, Nicholls SJ, et al. Safety of bempedoic acid in patients at high cardiovascular risk and with statin intolerance. Journal of clinical lipidology 2024; 18(1): e59–e69. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.10.011.

MED-ES-BEMP-00228

Patrocinado por:



Daiichi-Sankyo