

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

según el perfil de
nuestros pacientes

Dr. Vicente Pascual Fuster
Dr. Antonio Ruiz García
Dr. Ángel Díaz Rodríguez

Con el aval de:



Patrocinado por:



Sin tratamiento
de inicio

Síntomas
musculares por
estatinas

EVA

DM

Hipertrigliceridemia

ERC

Anciano

Hipercolesterolemia
familiar

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

Introducción

La dislipemia constituye el principal factor modificable de riesgo de enfermedad vascular arteriosclerótica (EVA), debido a que el c-LDL es el actor primordial que desarrolla y mantiene la aterosclerosis. Durante la última década, todas las guías de prevención vascular y de manejo de las dislipidemias han ratificado con mayor nivel de evidencia científica que los objetivos de control lipídico siguen vigentes en la actualidad, recomiendan encarecidamente disminuir las concentraciones plasmáticas del c-LDL y valorar otros biomarcadores como las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la apolipoproteína B y la lipoproteína (a), siempre siguiendo la máxima de “cuanto antes, cuanto más bajo y cuanto más tiempo, mejor”.

El predecesor del presente documento es el que se realizó hace casi diez años titulado “Actualización en Estatinas. Según el perfil de nuestros pacientes”. En él se informaba sobre el manejo hipolipemiante en el ámbito de la Atención Primaria según las patologías más frecuentes de los pacientes. Siguiendo la directriz de ofrecer información científica práctica, la presente edición es un documento en el que se dan a conocer los cambios y novedades sobre la valoración del riesgo vascular de los perfiles de pacientes que acuden a la consulta, clave de conocimiento que el médico de familia debe adquirir para implementar y resolver con solvencia y de forma integral la dislipidemia en su práctica clínica habitual.

Editado por:
Artèria Comunicació en Salut S.L.

Con la colaboración de Menarini.

DEPÓSITO LEGAL:

ISBN-13 978-84-09-83497-6

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.



Paciente sin tratamiento de inicio

Concepto de dislipidemia y evaluación del perfil lipídico

Se considera dislipidemia la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) o de ambos, aunque también pueden verse alterados otros componentes del metabolismo lipídico, como son el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) o la lipoproteína (a) [Lp(a)] (1).

La determinación del perfil lipídico es fundamental para evaluar el metabolismo lipídico y diagnosticar la dislipidemia. Los parámetros bioquímicos que constituyen el perfil lipídico básico son las concentraciones plasmáticas de CT, TG, c-LDL y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (1). El cálculo del colesterol unido a lipoproteínas que no son de alta densidad (c-no-HDL), restando la concentración plasmática de c-HDL al CT, permite evaluar el conjunto del colesterol vehiculizado por todas las lipoproteínas aterogénicas. El c-no-HDL es una variable esencial para determinar el riesgo vascular (RV) por las tablas SCORE2 (2), y puede ofrecer una mejor estimación del RV comparado con el c-LDL, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia, diabetes (DM), síndrome metabólico o enfermedad renal crónica (ERC) (3,4).

La evaluación de la apolipoproteína B (Apo B) complementa el perfil lipídico. Cada una de las lipoproteínas aterogénicas (VLDL, LDL, IDL y otras partículas remanentes) contienen una molécula de Apo B. Así pues, cuanto más alta sea la concentración de partículas con Apo B, mayor es la aterogenicidad del perfil lipídico y el RV, incluso para los mismos valores de c-LDL (4).

La concentración de Lp(a) muestra una relación curvilínea con el RV a partir de 30 mg/dL (75 nmol/L). Aunque sus niveles en sangre están

determinados genéticamente y habitualmente se mantienen estables durante toda la vida, es aconsejable su determinación al menos una vez en la vida. Existe consenso en definir los niveles de Lp(a) < 30 mg/dL como un rango de bajo RV, mientras que la concentración de 50 mg/dL (125 nmol/L) se establece como el umbral a partir del cual existe un mayor RV. Una concentración de Lp(a) de 180 mg/dL (430 nmol/L) definiría un RV muy elevado equivalente al de la hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota (5).

Aunque no existen evidencias suficientes en población sana para acordar un rango de edad y periodicidad para la evaluación del perfil lipídico, una actitud razonable sería determinarlo aprovechando cualquier análisis de sangre solicitado al paciente, con una periodicidad mínima de 4 años y a partir de los 18 años (6).

Ante la presencia de hipercolesterolemia, se deben descartar las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas secundarias a distintas situaciones clínicas, enfermedades, o a la administración de fármacos (Tabla 1) (7).

Tabla 1. Principales causas de hipercolesterolemia secundaria (7)

Hipotiroidismo
Síndrome de Cushing
Proteinuria
Anorexia nerviosa
Colestasis
Hepatoma, hepatopatía
Porfiria aguda intermitente
Gammopatía monoclonal
Embarazo
Síndrome nefrótico
Fármacos: venlafaxina, estrógenos, progestágenos, corticoides, diuréticos tiazídicos (no a dosis bajas) y de asa, hormona de crecimiento, anabolizantes hormonales, retinoides, inhibidores de la proteasa, azatioprina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, amiodarona, ciclosporina y tacrolimus

Hay casos descritos de miopatía en individuos con hipotiroidismo asintomático y uso de estatinas, en los que la retirada de la estatina produce una rápida mejora y enfatiza la importancia de evaluar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento hipolipemiente (8). Si después de conseguir el estado eutiroideo con la administración de L-tiroxina persisten las alteraciones lipoproteicas, se debe indicar tratamiento hipolipemiente

de acuerdo con las pautas generales (2,9). Se debe tener en cuenta que el tratamiento etiológico puede corregir las alteraciones lipídicas causantes de las dislipemias secundarias (1). Las recomendaciones para descartar las dislipemias secundarias aparecen en la tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones para descartar las dislipemias secundarias (1)

Considerar la ingesta enólica en caso de hipertrigliceridemia.
Obesidad: valorar IMC.
Síndrome metabólico: valorar perímetro cintura, presión arterial, glucemia basal, TG y c-HDL.
Hipotiroidismo: solicitar TSH.
Síndrome nefrótico: solicitar sedimento (valorar albuminuria).
Diabetes mellitus: valorar antecedentes, solicitar glucemia basal.
Hepatopatía: Valorar bilirrubinemia y fosfatasa alcalina si existe sospecha de enfermedad hepática obstructiva.
Valorar la medicación concomitante como causa de dislipemia

También se debe considerar la posible existencia de factores hereditarios que influyan en las concentraciones plasmáticas de los lípidos. Los pacientes con dislipemias primarias son portadores de defectos genéticos que en muchos casos les predisponen a una aterosclerosis precoz, aún en ausencia de otros factores de riesgo (10).

Valoración del RV en el paciente sin tratamiento

Tras valorar causas secundarias o genéticas de hipercolesterolemia, se debe clasificar a los individuos en una categoría de RV. En la tabla 3 se indican los elementos que se deben considerar para el abordaje inicial para la valoración del RV en la consulta de Atención Primaria (1).

Tabla 3. Abordaje del RV en la consulta de Atención Primaria (1)

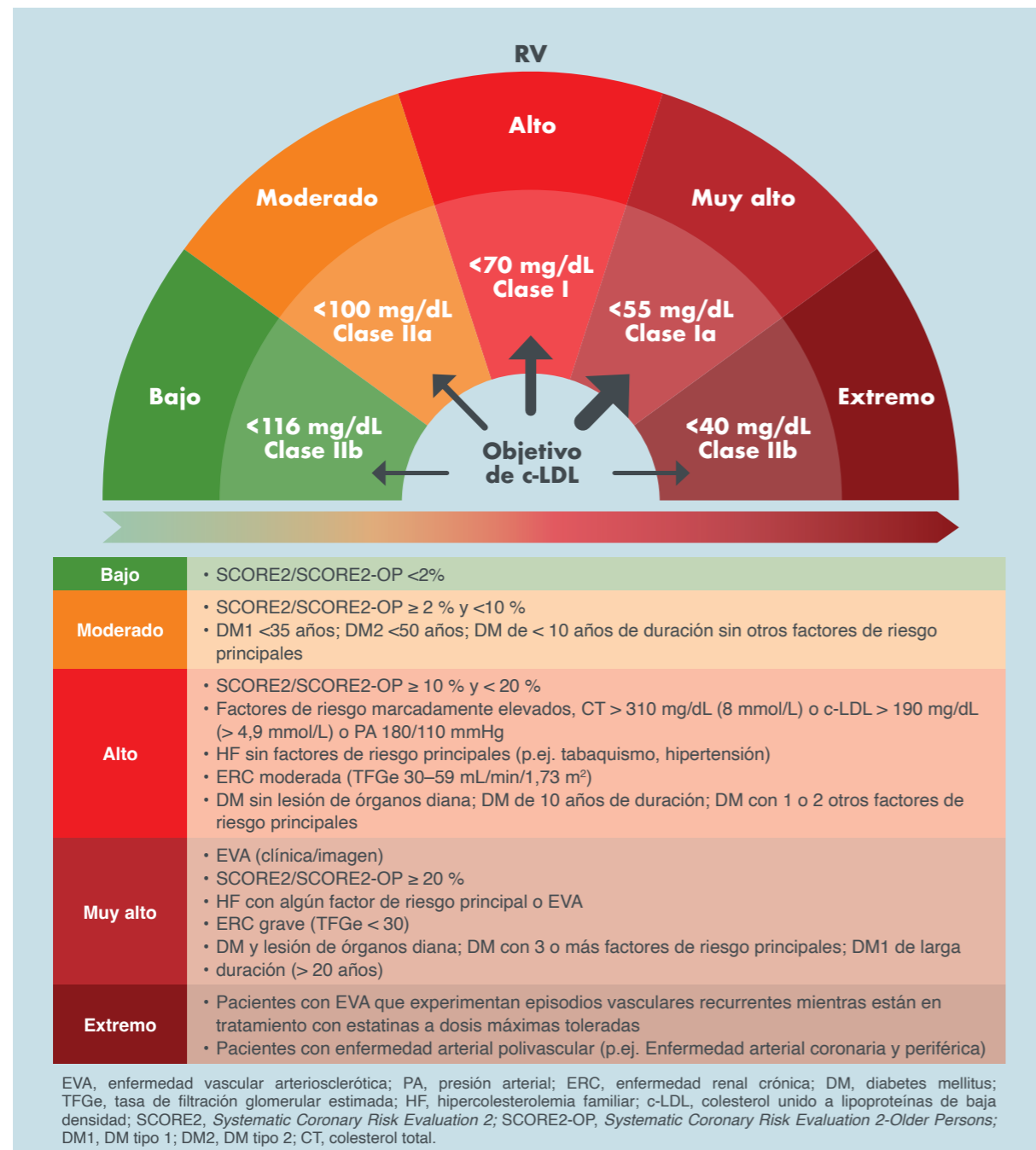
Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares de EVA precoz • Antecedentes personales de FRV o de EVA (territorio, forma de presentación, fecha o edad del episodio) • Consumo de alcohol y tabaquismo • Tratamientos, incluyendo tratamiento de los FRV: DM2, HTA, dislipemia • Síntomas por aparatos (cardiológicos, claudicación intermitente, disfunción eréctil)
Exploración física	<ul style="list-style-type: none"> • Antropometría: peso, talla, IMC, índice de cintura o perímetro abdominal, índice cintura/altura e índice cintura/cadera • Medida de la presión arterial (clínica, AMPA, MAPA) • Pulsos centrales y periféricos y soplos vasculares • Exploración cardíaca • Exploración abdominal (hepatomegalia, esplenomegalia) • Xantomas, arco corneal, xantelasmas • Valoración de retinopatía y neuropatía (pie diabético)
Pruebas complementarias	<ul style="list-style-type: none"> • ECG • Perfil lipídico (CT, c-HDL, c-LDL, c-no-HDL y TG), Apo A1, Apo B, Lp(a) • Perfil hepático (bilirrubina, ALT, AST, GGT, FAL) • Glucemia, Na, K, Ca, ácido úrico • HbA1c (si obesidad, diabetes, prediabetes o síndrome metabólico) • TFGe y albuminuria • TSH • CPK
Cuestionarios de dieta y actividad física	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración genérica del cumplimiento de dieta y ejercicio
Estudio de LOD	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendables: ITB y ecografías carotídea y femoral

ALT: alanina aminotransferasa; AMPA: automecida de la presión arterial; Apo A1: apolipoproteína A1; Apo B: apolipoproteína B; AST: aspartato aminotransferasa; Ca: calcio; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM2: diabetes tipo 2; ECG: electrocardiograma; EVA: enfermedad vascular aterosclerótica; FAL: fosfatasa alcalina; FRV: factores de riesgo vascular; GGT: gamma glutamil transferasa; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; K: potasio; Lp(a): lipoproteína (a); LOD: lesión de órgano diana; MAPA: monitorización ambulatoria de PA; Na: sodio; PA: presión arterial; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TG: triglicéridos; TSH: hormona estimulante de tiroides.

Paciente sin tratamiento de inicio

En la figura 1 aparecen las recomendaciones de objetivos de control de c-LDL para las diferentes categorías de RV, los sujetos incluidos en cada una de ellas y el grado de evidencia que sustenta las recomendaciones (9).

Figura 1. Recomendaciones de objetivos de control de c-LDL (9)



Modificado de: Mach F, et al. ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025; 46(42):4359-4378.

En la actualidad, se recomienda el cálculo del RV por las tablas SCORE2 en personas aparentemente sanas entre 40 y 69 años. Con relación a las tablas anteriores SCORE, las tablas SCORE2 calculan el RV a 10 años por enfermedad vascular tanto mortal como no mortal, mientras que las tablas anteriores solo consideraban

la mortalidad vascular. Otra modificación del SCORE2 es que la variable lipídica considerada en las tablas para la determinación del RV es el c-no-HDL en lugar del CT (2) (Figura 2). Para el cálculo del RV en personas aparentemente sanas con 70 o más años se debe utilizar la tabla SCORE2-OP (Older Persons).

Figura 2. Tabla SCORE2 y SCORE2-OP en países de bajo RV (2)

SCORE2 y SCORE2-OP		Riesgo a 10 años de eventos CV (fatales y no fatales) en poblaciones de bajo riesgo CV		Riesgo bajo < 2 % Riesgo moderado ≥ 2 % y < 10 % Riesgo alto ≥ 10 % y < 20 % Riesgo muy alto ≥ 20 %												
Presión arterial sistólica (mmHg) SCORE2-OP	Mujeres				Hombres											
	No fumadoras		Fumadoras		No fumadores		Fumadores									
	Colesterol no HDL		Colesterol no HDL		Colesterol no HDL		Colesterol no HDL									
	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9								
	150	200	250	mmol/L	150	200	250	mmol/L								
160-179	28	29	30	31	31	32	33	34	29	35	42	49	29	35	42	49
140-159	26	27	28	29	29	30	31	32	28	33	40	47	27	33	40	47
120-139	24	25	26	27	27	28	29	30	26	32	38	45	26	32	38	45
100-119	23	24	25	26	25	26	27	28	25	30	36	43	25	30	36	43
160-179	20	21	22	23	25	26	28	29	23	27	32	37	26	31	36	41
140-159	18	19	20	21	23	24	25	26	21	25	29	34	24	28	33	38
120-139	16	17	18	19	20	21	22	23	19	22	26	31	22	25	30	34
100-119	15	15	16	17	18	19	20	21	17	20	24	28	19	23	27	31
160-179	15	15	16	17	21	22	23	24	19	21	24	27	24	27	31	34
140-159	13	13	14	15	18	19	20	21	16	18	21	23	21	23	26	30
120-139	11	11	12	13	15	16	17	18	14	15	18	20	18	20	23	26
100-119	9	10	10	11	13	14	15	15	12	13	15	17	15	17	19	22
160-179	10	11	12	12	17	18	19	20	15	16	18	19	22	24	26	28
140-159	9	9	10	10	14	15	16	16	12	13	14	16	18	19	21	23
120-139	7	7	8	8	11	12	13	14	10	11	12	13	14	16	17	19
100-119	6	6	6	7	9	10	10	11	8	8	9	10	12	13	14	15
SCORE2																
160-179	8	8	9	9	12	12	13	13	11	12	12	13	15	16	17	19
140-159	7	7	7	7	10	10	11	11	9	10	11	11	13	14	15	16
120-139	5	6	6	6	8	9	9	9	8	8	9	10	11	12	13	13
100-119	5	5	5	5	7	7	7	8	6	7	7	8	9	10	11	11
160-179	6	6	7	7	10	10	11	11	8	9	10	11	13	14	15	17
140-159	5	5	5	6	8	8	9	9	7	8	8	9	10	11	13	14
120-139	4	4	4	5	6	7	7	8	6	6	7	8	9	10	10	11
100-119	3	3	4	4	5	6	6	6	5	5	6	6	7	8	9	10
160-179	4	5	5	5	8	8	9	10	7	7	8	9	10	12	13	15
140-159	3	4	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	12
120-139	3	3	3	3	5	6	6	6	4	5	5	6	7	8	9	10
100-119	2	2	3	3	4	4	5	5	4	4	4	5	6	6	7	8
160-179	3	4	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	13
140-159	3	3	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	9	10
120-139	2	2	2	3	4	4	5	5	3	4	4	5	6	6	7	8
100-119	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	3	4	4	5	6	7
160-179	2	3	3	3	5	5	6	7	4	5	6	6	7	8	10	11
140-159	2	2	2	3	4	4	5	5	3	4	4	5	6	7	8	9
120-139	1	2	2	2	3	3	4	4	2	3	3	4	4	5	6	7
100-119	1	1	1	1	2	2	3	3	2	2	3	3	3	4	5	5
160-179	2	2	2	3	4	4	5	6	3	4	5	5	6	7	8	10
140-159	1	2	2	2	3	3	4	4	2	3	3	4	5	5	6	8
120-139	1	1	1	1	2	3	3	3	2	2	3	3	3	4	5	6
100-119	1	1	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	3	3	4	5

Paciente sin tratamiento de inicio

Es muy importante tener en cuenta que no es necesario el cálculo del RV por SCORE2 en aquellos pacientes que por sus características ya presentan un RV alto o muy alto (9) (Figura 2).

La presencia de factores modificadores de riesgo en una persona aparentemente sana puede reclasificar a una categoría de RV superior a la calculada por los algoritmos SCORE2 o SCORE2-OP (9) (Tabla 4).

Tabla 4. Factores modificadores de riesgo (9)

Condiciones demográficas/clínicas:	<ul style="list-style-type: none"> Historia familiar de EVA prematura (hombres: < 55 años; mujeres: < 60 años) Etnia de alto riesgo (p. ej., sur de Asia) Factores estresantes psicosociales, incluido el agotamiento vital Aislamiento social Obesidad y obesidad abdominal Inactividad física Enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas Trastornos psiquiátricos mayores Antecedentes de menopausia precoz Preeclampsia u otros trastornos hipertensivos del embarazo Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Biomarcadores	<ul style="list-style-type: none"> Elevación persistente (> 2 mg/L) de la proteína C reactiva de alta sensibilidad Elevación de la Lp(a) [> 50 mg/dL (> 105 nmol/L)] Presencia de aterosclerosis coronaria subclínica detectada por imagen o una puntuación elevada del calcio arterial coronario

Conviene tener presente que, en personas jóvenes, especialmente en mujeres, el cálculo del RV mediante la utilización de la tabla SCORE2 casi nunca será alto y el individuo puede estar en una situación de riesgo relativo elevado y susceptible de una intervención más intensiva. En estos

casos se considera la posibilidad del cálculo del riesgo relativo de la edad vascular para la franja etaria del paciente, para implementar un control más estricto de los factores de RV presentes, que sería insuficiente si se valorara exclusivamente por el riesgo absoluto (Figura 3) (11).

Figura 3. Tabla de la edad vascular según SCORE2 para países de bajo RV (11).

EDAD VASCULAR PARA PAÍSES DE BAJO RIESGO																		
PAS mmHg	MUJERES NO FUMADORAS				MUJERES FUMADORAS				EDAD	HOMBRES NO FUMADORES				HOMBRES FUMADORES				PAS mmHg
	Colesterol no HDL mmol/l				Colesterol no HDL mmol/l					Colesterol no HDL mmol/l				Colesterol no HDL mmol/l				
	3-3,9	4-4,9	5-5,9	6-6,9	3-3,9	4-4,9	5-5,9	6-6,9		3-3,9	4-4,9	5-5,9	6-6,9	3-3,9	4-4,9	5-5,9	6-6,9	
160-179	90	90	90	91	91	91	92	92	85-89	90	92	95	97	90	92	95	97	160-179
140-159	89	89	90	90	90	91	91	91	85-89	89	91	94	96	89	92	94	96	140-159
120-139	88	88	89	89	89	90	90	90	85-89	88	91	93	95	88	91	93	96	120-139
100-119	88	88	88	89	88	89	89	90	85-89	88	90	93	95	88	90	93	95	100-119
160-179	86	86	87	87	89	89	89	90	80-84	87	89	91	92	88	90	92	94	160-179
140-159	85	85	86	86	87	88	88	89	80-84	85	87	89	91	87	89	91	93	140-159
120-139	83	84	85	85	86	87	87	87	80-84	84	86	88	90	86	88	90	91	120-139
100-119	83	83	83	84	85	85	86	86	80-84	83	84	87	89	84	86	88	90	100-119
160-179	82	83	84	84	86	86	87	87	75-79	83	85	87	88	86	88	90	91	160-179
140-159	81	81	82	82	85	85	86	86	75-79	81	83	85	86	85	86	88	89	140-159
120-139	79	79	80	81	83	83	84	84	75-79	80	81	83	85	83	84	86	88	120-139
100-119	78	78	78	79	81	82	82	83	75-79	78	79	81	83	81	83	84	86	100-119
160-179	79	79	80	80	84	84	85	85	70-74	80	81	83	84	84	86	87	88	160-179
140-159	77	77	78	79	82	82	83	83	70-74	78	79	81	82	82	83	85	86	140-159
120-139	75	75	76	77	79	80	81	81	70-74	75	76	78	80	80	81	83	84	120-139
100-119	73	73	73	74	77	78	79	79	70-74	73	73	75	77	77	79	80	81	100-119
160-179	75	75	77	77	81	81	82	83	65-69	77	78	79	80	82	83	84	86	160-179
140-159	73	73	74	75	79	79	80	80	65-69	73	75	76	78	80	81	82	83	140-159
120-139	70	70	72	72	76	77	78	78	65-69	71	72	73	75	77	78	79	80	120-139
100-119	68	68	68	70	74	75	75	76	65-69	68	68	70	71	74	75	76	77	100-119
160-179	71	72	73	74	78	79	80	80	60-64	73	74	75	77	79	81	82	83	160-179
140-159	69	69	70	71	76	76	77	78	60-64	69	71	72	74	77	78	79	80	140-159
120-139	65	66	67	68	72	74	75	75	60-64	66	67	69	70	74	75	76	77	120-139
100-119	63	63	63	65	70	71	72	72	60-64	63	63	65	66	70	71	73	74	100-119
160-179	67	68	70	70	76	76	77	78	55-59	69	71	72	73	77	78	79	81	160-179
140-159	65	65	66	67	73	73	75	75	55-59	65	67	68	70	74	75	76	77	140-159
120-139	60	61	63	64	69	71	72	72	55-59	61	63	64	67	70	71	73	74	120-139
100-119	58	58	58	60	66	68	68	69	55-59	58	59	60	62	66	68	70	71	100-119
160-179	63	65	66	67	73	73	74	76	50-54	65	67	69	70	73	75	76	78	160-179
140-159	60	61	62	64	69	70	72	72	50-54	60	64	64	67	70	72	73	75	140-159
120-139	55	56	58	59	66	68	69	69	50-54	56	59	61	63	66	68	70	71	120-139
100-119	53	53	54	55	62	64	65	66	50-54	53	55	56	58	62	64	67	68	100-119
160-179	59	61	62	64	69	70	71	73	45-49	60	63	66	67	70	72	74	76	160-179
140-159	55	58	58	60	66	66	69	69	45-49	54	60	60	64	67	68	70	73	140-159
120-139	49	51	53	55	62	64	66	66	45-49	50	55	57	60	61	64	67	69	120-139
100-119	48	48	49	50	59	60	62	62	45-49	48	51	53	56	58	60	64	66	100-119
160-179	54	58	59	61	65	66	68	71	40-44	54	60	64	65	65	68	71	74	160-179
140-159	49	54	54	57	62	62	66	66	40-44	48	57	57	62	62	65	68	71	140-159
120-139	43	47	48	50	59	61	63	63	40-44	42	52	54	58	55	60	64	67	120-139
100-119	43	43	45	45	55	56	59	59	40-44	43	48	51	54	53	56	62	65	100-119
PAS	Colesterol no HDL mmol/l				Colesterol no HDL mmol/l				EDAD	Colesterol no HDL mmol/l				Colesterol no HDL mmol/l				PAS

Abordaje del paciente sin tratamiento hipocolesterolemia previo

Las estrategias de intervención para el control de la dislipemia se deben implementar en función del RV total y de las concentraciones de c-LDL (9) (Figura 4).

En los individuos con RV bajo o moderado, se debe valorar si el beneficio de un tratamiento hipolipemiente para la prevención cardiovascular es suficiente para recomendar su empleo. Un metaanálisis que analiza el tratamiento con estatinas en prevención primaria muestra que se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad total y de eventos vasculares (12) y plantea la recomendación de ofrecer terapia con estatinas a individuos de 40 a 75 años con uno o más factores de RV (13).

La eficacia de las estatinas es riesgo dependiente, siendo el beneficio menor cuando el RV del paciente es más bajo (14). Aunque el tratamiento con estatinas en pacientes en prevención primaria reduce aproximadamente un 20 % las complicaciones vasculares, el mismo descenso relativo en la tasa de complicaciones vasculares se traduce en una menor reducción absoluta del RV cuanto menor sea el riesgo basal.

Para seleccionar un tratamiento farmacológico hipolipemiente, se debe considerar el c-LDL basal del paciente y el objetivo de c-LDL que se debe alcanzar. Con estos parámetros se escoge el tratamiento más adecuado para lograr la reducción recomendada por las guías.

Si bien las estatinas como fármacos hipolipemiantes han supuesto uno de los mayores avances en la prevención vascular, la utilización precoz de terapias combinadas en las personas con mayor RV supone un enfoque a considerar para adecuar cuanto antes el tratamiento a los objetivos específicos del c-LDL, con el objeto de reducir el tiempo sin el adecuado control lipídico y mejorar el pronóstico de estos individuos (15). El mantenimiento del c-LDL en objetivos a lo largo plazo, ralentiza la progresión de la aterosclerosis y reduce el RV a lo largo de la vida (16).

Además de conseguir los objetivos lipídicos cuanto antes, la persistencia del c-LDL en valores adecuados (tiempo en rango de control), se asocia significativamente con una menor morbimortalidad vascular (17). Por lo tanto, es muy importante perseverar en el control óptimo de c-LDL, para reducir el RV.

Figura 4. Estrategias de intervención en función del RV total y las concentraciones de c-LDL (9)

RV	Concentraciones de c-LDL (sin tratamiento)					
	< 55 mg/dL < 1,4 mmol/L	< 70 mg/dL < 1,8 mmol/L	70 a < 100 mg/dL 1,8 a < 2,6 mmol/L	100 a < 116 mg/dL 2,6 a < 3,0 mmol/L	116 a < 190 mg/dL 3,0 a < 4,9 mmol/L	≥ 190 mg/dL ≥ 4,9 mmol/L
Bajo	Consejos sobre cambios saludables en el estilo de vida				Cambios estilo vida y fármacos si no control	RV alto o muy alto
Moderado	Cambios saludables en el estilo de vida			Cambios estilo vida y fármacos si no control		RV alto o muy alto
Alto	Cambios estilo vida		Cambios estilo vida y fármacos si no control	Cambios estilo vida e intervención farmacológica		
Muy alto	Cambios estilo vida y considerar fármacos	Cambios estilo vida e intervención farmacológica				
Extremo	Cambios estilo vida e intervención farmacológica					

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; RV: Riesgo vascular

Modificado de: Mach F, et al. ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025; 46(42):4359-4378.

Mensajes clave

Con relación a la valoración del RV y el tratamiento de la dislipidemia, se debe:

Descartar causas secundarias y considerar el diagnóstico etiológico de la dislipidemia.

Valorar el RV en personas aparentemente sanas entre 40 y 69 años con las tablas SCORE2 y en personas mayores de 69 con las tablas SCORE2-OP.

Valorar los objetivos de control lipídico para cada categoría de RV.

Optimizar el tratamiento para conseguir los objetivos de control marcados.

Recomendar, en la mayoría de las ocasiones, el empleo de combinaciones de hipolipemiantes en pacientes con RV alto y muy alto.

Luchar contra la inercia terapéutica. Los criterios de intervención están basados más en el RV global que en el parámetro o parámetros lipídicos alterados.

Conseguir un adecuado cumplimiento del tratamiento recomendado, haciendo copartícipe al paciente de la gestión de su tratamiento, explicándole el importante papel que él tiene para reducir el RV.

Al margen del tratamiento farmacológico, la base que sustenta la prevención y el tratamiento de las enfermedades vasculares son las modificaciones del estilo de vida.

Bibliografía

- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2024 Standards for global control of vascular risk. *Clin Investig Arterioscler.* 2024; 36(3):133-194. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.02.001>.
- 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>.
- Raja V, Aguiar C, Alsayed N, Chibber YS, ElBadawi H, Ezhov M, et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis.* 2023; 383:117312. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312>.
- Katsi V, Argyriou N, Fragoulis C, Tsioufis K. The role of non-HDL cholesterol and apolipoprotein B in cardiovascular disease: a comprehensive review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025; 12(7):256. <https://doi.org/10.3390/jcdd12070256>.
- Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet et al. Consensus on lipoprotein (a) of the Spanish Society of Atherosclerosis. Literature review and recommendations for clinical practice. *Clin Investig Arterioscler.* 2024; 36(4):243-266. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.03.002>.
- Orozco-Beltrán D, Brotons-Cuixart C, Banegas JR, Gil-Guillen VF, Cebrián-Cuenca AM, Martín-Rioboó E, et al. Recomendaciones preventivas vasculares. Actualización PAPPs 2024. *Aten Primaria.* 2024; 56(Suppl 1):103123. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.103123>.
- Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med.* 2021; 3(1):15-23. <https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01078>.
- Rentería M, Jilani M, Brockman MJ, Davis HE. Inflammatory myositis following statin use in a patient with untreated hypothyroidism. *Cureus.* 2023; 15(11):e48463. <https://doi.org/10.7759/cureus.48463>.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozlu 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. *Eur Heart J.* 2025; 46(42):4359-4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
- Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20(12):845-869. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00892-0>.
- Cuende JI, Guijarro C. Vascular age calculation from SCORE2 and SCORE2-OP cardiovascular risk tables. *Clin Investig Arterioscler.* 2025 Aug 1:500841. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2025.500841>.
- Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Ferencik M. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2022; 328(8):754-771. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.12138>.
- Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chel-mow D, Coker TR, et al. US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2022; 328(8):746-753. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13044>.
- Burger PM, Dorresteyn JAN, Koudstaal S, Holtrop J, Kastelein JJP, Jukema JW, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: A meta-analysis of 60 randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2024; 396:118540. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118540>.
- Masana 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>.
- 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>.
- 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>.

Paciente con síntomas musculares atribuidos a estatinas

Introducción

Las estatinas son fármacos que a través de la disminución del c-LDL y c-no-HDL reducen la morbimortalidad cardiovascular, y este beneficio es mayor cuanto más elevado es el riesgo vascular (RV). Su utilización en monoterapia o combinadas con otros hipolipemiantes permite alcanzar los objetivos de control lipídicos enunciados por las guías de práctica clínica (1,2). El tratamiento con estatinas es seguro y bien tolerado, aunque la presencia de síntomas musculares que se atribuyen al uso de estatinas disminuye la adherencia terapéutica en ocasiones. Las manifestaciones clínicas son variables, desde las mialgias más comunes sin alteraciones en los niveles de creatin-fosfoquinasa (CPK) a la infrecuente miopatía por rhabdomiólisis en la que se incrementan más de 10 veces los valores de CPK causando una insuficiencia renal aguda (3).

El empleo de estatinas que utilizan la vía hepática de metabolización del citocromo P450 3A4 (lovastatina, atorvastatina y simvastatina) de forma conjunta con otros fármacos metabolizados por la misma vía, puede ocasionar un incremento de efectos adversos ocasionados por su interacción farmacológica que se debe vigilar (4). Los fármacos más frecuentes con potencial interacción con las estatinas son los macrólidos como la claritromicina y los derivados azólicos. Su coadministración con una estatina a dosis altas se asocia con un riesgo de rhabdomiólisis 15 veces mayor que el tratamiento con estatinas en solitario (5). La simvastatina a dosis altas es la estatina que presenta mayor riesgo en comparación con el resto de estatinas (6).

En la tabla 1 se enuncian las características dependientes del paciente y del medicamento que incrementan el riesgo de interacción farmacológica y por tanto de miopatía (7).

Tabla 1. Características que aumentan el riesgo de intolerancia a estatinas por interacción farmacológica (7)

Dependientes del paciente	
• Polimedicado	
• Edad avanzada*	
• Enfermedad crónica grave*	
• Insuficiencia renal	
• Insuficiencia hepática	
Dependientes del medicamento	
• Ruta metabólica única	
• Margen terapéutico estrecho	

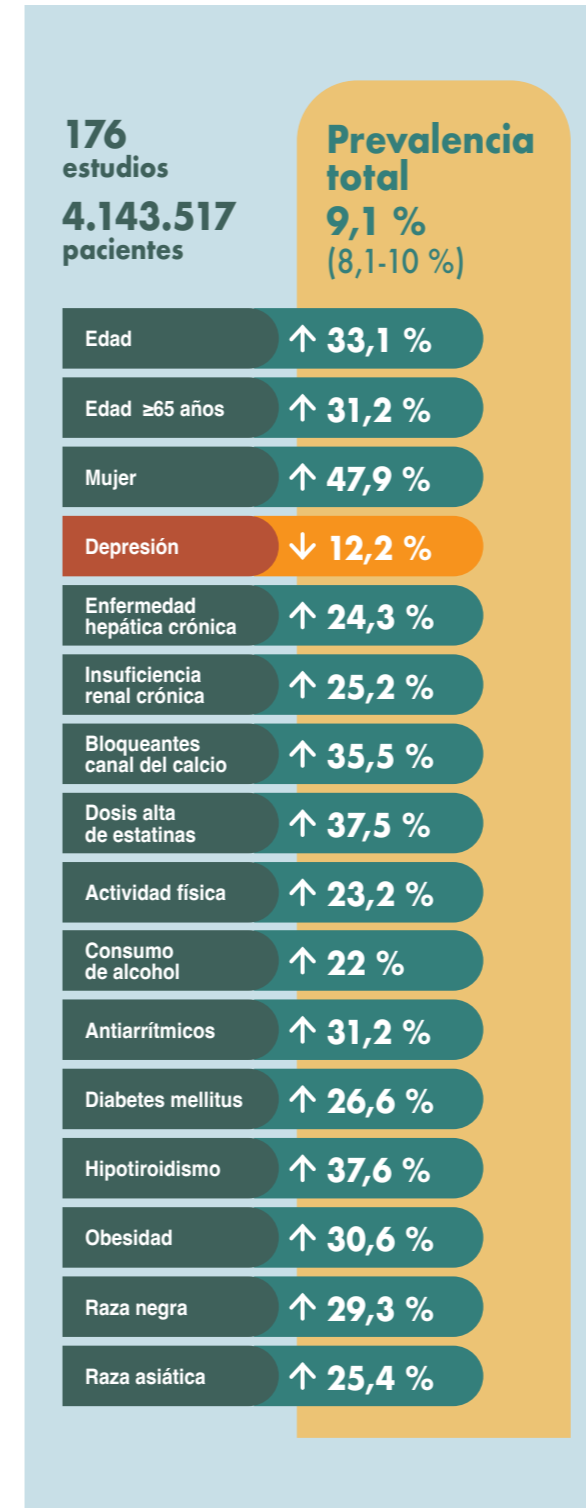
* Posiblemente relacionado con un mayor número de medicamentos

Es crucial reintroducir las estatinas lo antes posible en los individuos con elevado RV, que refieren no tolerar las estatinas por mialgias, y que no se acompañan de aumento ≥ 4 veces de la concentración de CPK, y buscar la mayor dosis que tolere el individuo y que permita una adecuada adherencia terapéutica (8). En muchos casos es necesario su asociación a otros hipolipemiantes para la consecución del adecuado control lipídico (2).

¿Es la intolerancia a las estatinas un problema real?

En un metaanálisis de 176 estudios observacionales que incluyó a más de 4 millones de individuos y en el que se evaluaron muchos factores relacionados de forma directa y significativa con un mayor riesgo de intolerancia a las estatinas mostró que su prevalencia era del 9,1 % (9). La figura 1 muestra los numerosos factores que se evaluaron y su influencia en la intolerancia por estatinas.

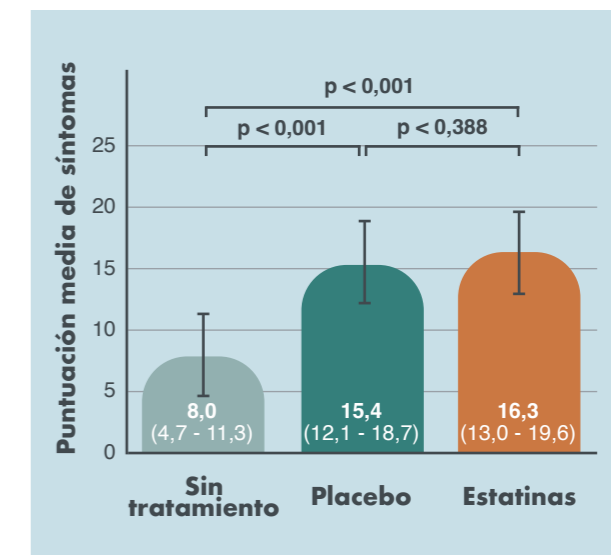
Figura 1. Factores asociados a una prevalencia de intolerancia a las estatinas (9)



Modificado de: Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022; 43(34):3213-23.

En cambio, otro metaanálisis que evaluó ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con al menos 1000 participantes y con una duración del tratamiento con estatinas superior a 2 años, mostró que la prevalencia de síntomas musculares atribuidos a estatinas (SMAE) era muy inferior y que el exceso de síntomas musculares en el grupo de estatinas frente al grupo que recibió placebo era de tan sólo un 1,1 % durante el primer año de tratamiento, y que durante el segundo año no aparecían diferencias significativas entre ambos grupos. Este metaanálisis concluía que más del 90 % de los casos de SMAE tenían una causa ajena a ellas (10). Esta situación podría explicarse por el denominado “efecto nocebo”, motivado por la información que el individuo recibe sobre los efectos secundarios que ocasionan las estatinas (11). El estudio SAMSON corroboró estos hallazgos, ya que mostró que no existía diferencia significativa de aparición de SMAE entre el grupo que recibió estatinas y el grupo placebo, objetivando que la interrupción del tratamiento ocasionaba una desaparición de síntomas similar en ambos grupos (12) (Figura 2).

Figura 2. Síntomas musculares con estatinas, placebo y sin tratamiento (12)



Modificado de: Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. J Am Coll Cardiol. 2021;78(12):1210-1222.

En base a estas evidencias, cabe deducir que la intolerancia por SMAE parece estar sobrevalorada, y puesto que es la causa más frecuente de abandono de tratamiento, se debe hacer copartícipe al paciente en la gestión de su tratamiento, comentándole la reducción del RV que ocasiona la medicación hipolipemiente, frente a los escasos efectos secundarios musculares

Paciente con síntomas musculares atribuidos a estatinas

que aparecen en los últimos estudios (13). Sin duda, los beneficios vasculares de las estatinas son mucho mayores que el riesgo de aparición de SMAE (10). No obstante, la falta de adherencia al tratamiento con estatinas es mayor del 50 % a los dos años de su inicio, lo que incrementa el RV (14).

¿Qué se debe hacer ante síntomas musculares atribuidos a estatinas?

En primer lugar, se debe valorar la etiología de las mialgias y descartar otras causas, como son la práctica de ejercicio físico más intenso del habitual, hipotiroidismo o la interacción por administración de forma simultánea con otros fármacos (macrólidos, antidepresivos, antifúngicos imidazólicos, amlodipino, amiodarona, verapamil, diltiazem, y otros). Tras ello, es recomendable retirar la estatina durante un corto periodo de tiempo (entre 2 y 4 semanas), con el objeto de observar si las mialgias cesan tras discontinuar el tratamiento. Si persisten, se puede considerar que la etiología es por otro motivo y profundizar en su estudio.

Existen cuatro escenarios posibles de SMAE (14) (Figura 3):

1. Mialgia no relacionada: el efecto adverso no está relacionado con el tratamiento con estatinas y, sin embargo, se atribuye a las estatinas, como sucede por lesiones musculares tras la práctica de ejercicio.

2. Enfermedad o interacción farmacológica: la mialgia tiene una causa secundaria reversible, como un hipotiroidismo no controlado, o una interacción farmacológica.

3. Intolerancia parcial: el paciente presenta mialgias con ciertas estatinas o a dosis altas, lo que posibilita el cambio a otras estatinas o el tratamiento de estatinas a dosis bajas asociadas a otros hipolipemiantes.

4. Intolerancia completa: el paciente no tolera ninguna estatina a ninguna dosis, lo que hace plantear la utilización de otros fármacos hipolipemiantes.

A estos supuestos, hay que añadir a los individuos que, a pesar de las evidencias científicas existentes y del consejo médico para recibir estatinas, deciden no tomarlas. Se debe razonar con el paciente la enorme importancia del tratamiento, especialmente en aquellos con mayor RV, no tan solo para reducir el c-LDL, sino para disminuir su pronóstico de alto riesgo de padecer un episodio de EVA (1). La falta de adherencia al tratamiento con estatinas se relaciona con un mayor RV, situación que el paciente debe conocer (14).

Figura 3. Situaciones de posibles síntomas musculares atribuidos a estatinas (14)



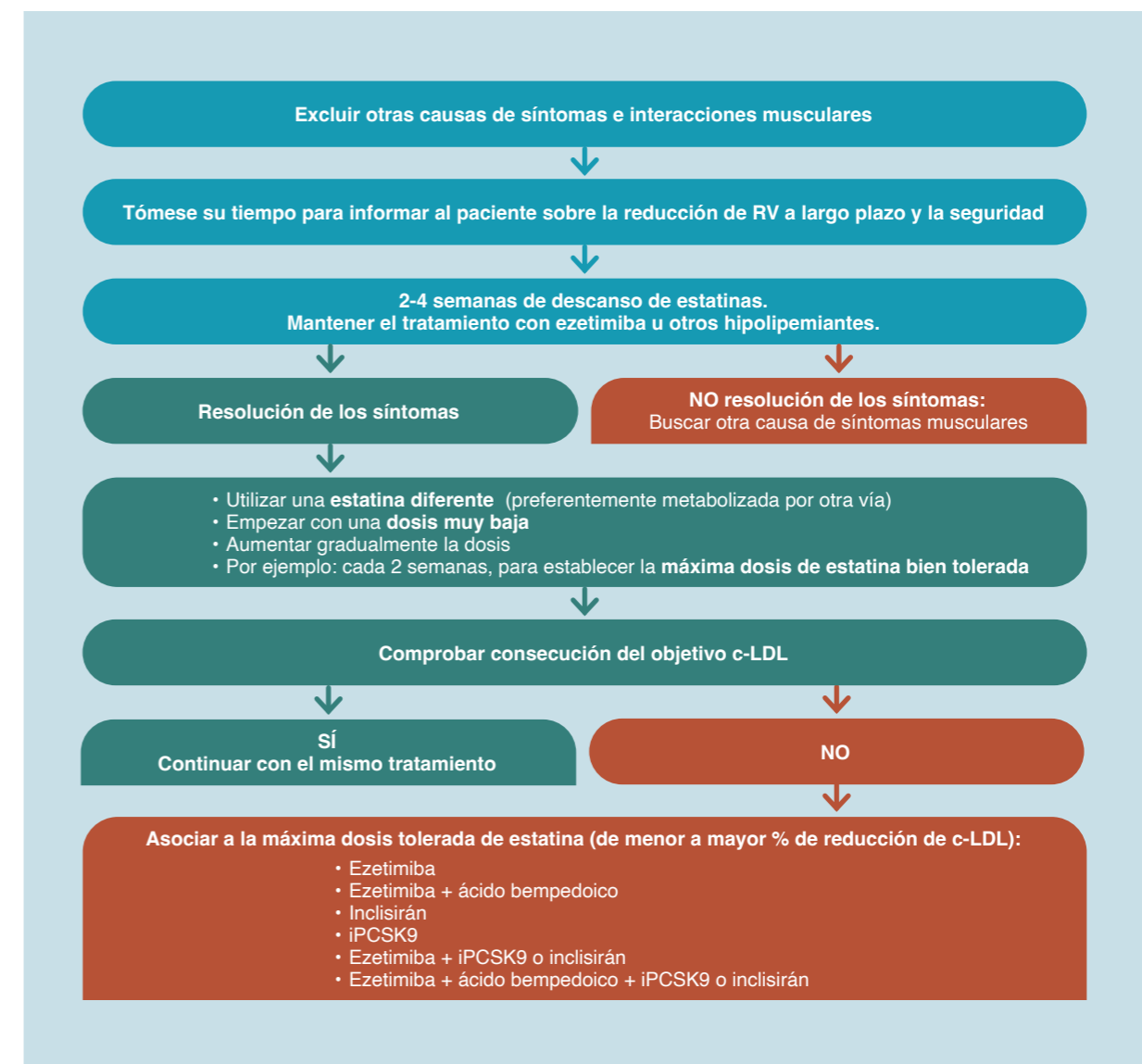
Modificado de: Banach M, Cannon CP, Paneni F, Penson PE; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Individualized therapy in statin intolerance: the key to success. Eur Heart J. 2023; 44(7):544-546.

En los individuos con < 4 veces los valores normales de CPK que refieren SMAE, se deben descartar inicialmente causas secundarias de los síntomas musculares y ofrecerles información sobre la reducción de RV a largo plazo y la seguridad del tratamiento, dedicando el tiempo suficiente para contravenir el efecto nocebo (3,8,15) (Figura 4).

Ante la presencia de SMAE, se debe discontinuar el tratamiento transitoriamente. En pacientes con RV alto, muy alto o extremo, es prudente mantener el tratamiento con ezetimiba u otros hipolipemiantes no estatínicos. En el caso de que los síntomas musculares desaparezcan tras interrumpir el tratamiento con estatinas, se puede plantear su reintroducción, con el empleo de una

estatina diferente (preferentemente metabolizada por otra vía), a una dosis muy baja o con disminución de la frecuencia de administración, para ir incrementando la dosis de forma gradual hasta la máxima tolerada, y alcanzar el objetivo de control de c-LDL propuesto, por lo que será preciso el empleo de terapia hipolipemiente combinada en muchas ocasiones (8,15). Cualquier reducción de c-LDL con estatinas u otros hipolipemiantes, que los pacientes toleren o estén dispuestos a tomar, les otorgará beneficios en la disminución del RV (14,15). Hay que considerar que tan solo un tercio de quienes se creía que eran intolerantes a las estatinas, no las toleraban en la readministración, y que una cuarta parte también presentaba intolerancia al placebo (16).

Figura 4. Algoritmo para el manejo de pacientes con mialgias asociadas a estatinas y CPK normal (3,8,15)



Con el objeto de facilitar la consecución de los objetivos lipídicos, una alternativa plausible es la combinación de la máxima dosis tolerada de estatina con ezetimiba, un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol. Ezetimiba consigue una reducción del c-LDL de un 18-20%, aditiva a la lograda con estatinas (17). Si en los pacientes con RV elevado no se alcanzara el objetivo de control de c-LDL mediante la asociación de estatina con ezetimiba, procede la terapia de combinación con otros hipolipemiantes como

ácido bempedoico, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (iPCSK9), inclisiran o una combinación de ellos (3,18).

El ácido bempedoico ha demostrado reducir la morbimortalidad vascular en pacientes intolerantes a las estatinas (19). Su uso asociado con estatinas a la máxima dosis tolerada y ezetimiba es una alternativa de administración oral en los pacientes con RV alto y muy alto (1).

Mensajes clave

Los individuos de edad avanzada o con enfermedades crónicas, habitualmente polimedicados, son más susceptibles a la aparición de efectos secundarios musculares.

En estudios observacionales, la prevalencia de síntomas musculares atribuidos a estatinas (SMAE) es aproximadamente del 9 %.

Más del 90 % de los casos de intolerancia por SMAE se debe a causas distintas a las estatinas.

Los beneficios vasculares de las estatinas son mucho mayores que el riesgo de aparición de síntomas musculares.

Se debe valorar la etiología de los SMAE y descartar otras causas no atribuibles a las estatinas.

La falta de adherencia al tratamiento con estatinas se relaciona con un mayor RV.

Es necesario ofrecer información sobre la reducción del RV a largo plazo y la seguridad del tratamiento hipolipemiente, dedicando el tiempo suficiente para contravenir el efecto nocebo.

La combinación de estatina y ezetimiba facilita la consecución del objetivo de control de c-LDL, como alternativa al uso de dosis máximas de estatinas, las cuales ocasionan más frecuentemente efectos adversos por interacciones medicamentosas.

El ácido bempedoico ha demostrado reducir la morbimortalidad vascular en pacientes que no toleran las estatinas, y es una alternativa de administración oral para su empleo asociado con estatinas a la máxima dosis tolerada y ezetimiba, en los pacientes con RV alto y muy alto.

Bibliografía

- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozlu 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. *Eur Heart J*. 2025; 46(42):4359-4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck 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>.
- Laufs U, Isermann B. Statin intolerance: myths and facts. *Eur Heart J*. 2020; 41(35):3343-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa582>.
- Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020; 16(9):809-22. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1801634>.
- Kunakorntham P, Pattanaprateep O, Dejthevaporn C, Thammasudjarit R, Thakkinstian A. Detection of statin-induced rhabdomyolysis and muscular related adverse events through data mining technique. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022; 22(1):233. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01978-4>.
- Montastruc JL. Rhabdomyolysis and statins: A pharmacovigilance comparative study between statins. *Br J Clin Pharmacol*. 2023; 89(8):2636-2638. <https://doi.org/10.1111/bcp.15757>.
- Pascual V, Morales FJ. Relevancia clínica de las interacciones farmacológicas. 3ª Edición. Barcelona. Mederic. 2016.
- Cheeley MK, Clegg K, Lockridge C, Schubert TJ, Jones LK. Statin intolerance: an overview of US and International Guidance. *Curr Atheroscler Rep*. 2023; 25(8):517-526. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01124-z>.
- Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022; 43(34):3213-23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022; 400(10355):832-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8).
- Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. *Lancet*. 2017; 389:2445-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31163-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31163-7).
- Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(12):1210-1222. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022>.
- Iatani I, Mancini GBJ, Yeoh E, Hegele RA. Statin associated muscle symptoms (SAMS): strategies for prevention, assessment and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2023; 21(6):423-435. <https://doi.org/10.1080/14779072.2023.2215982>.
- Banach M, Cannon CP, Paneni F, Penson PE; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Individualized therapy in statin intolerance: the key to success. *Eur Heart J*. 2023; 44(7):544-546. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac556>.
- Warden BA, Guyton JR, Kovacs AC, Durham JA, Jones LK, Dixon DL, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2023; 17(1):19-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.09.001>.
- Kraut R, Wierenga F, Molstad E, Korownyk C, Perry D, Dennett L, Garrison S. Intolerance upon statin rechallenge: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2023; 18(12):e0295857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295857>.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2024 Standards for global control of vascular risk. *Clin Investig Arterioscler*. 2024; 36(3):133-194. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.02.001>.
- Toth PP, Bray S, Villa G, Palagashvili T, Sattar N, Stroes ESG, et al. Network meta-analysis of randomized trials evaluating the comparative efficacy of lipid-lowering therapies added to maximally tolerated statins for the reduction of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11(18):e025551. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025551>.
- 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. *N Engl J Med*. 2023; 388(15):1353-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.

Paciente con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA)

Introducción

La enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) es una enfermedad inflamatoria crónica, generalizada y progresiva que afecta a las arterias, que incluye manifestaciones clínicas relacionadas con la presencia de aterosclerosis, caracterizada por una alta morbilidad cuyas manifestaciones más comunes son la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular isquémica y la enfermedad arterial periférica (EAP), y siendo la principal causa de mortalidad en el mundo.

La carga de placa aterosclerótica aumenta gradualmente con el tiempo a medida que más partículas con Apo B quedan atrapadas dentro de la pared arterial, aumentando el riesgo de padecer episodios vasculares agudos, como el infarto agudo de miocardio o el ictus. Por lo tanto, el efecto biológico incrementando el riesgo de EVA de las lipoproteínas Apo B, como el c-LDL, la Lp (a) y otras partículas remanentes, depende tanto de la magnitud como de la duración de la exposición a las mismas (1-3).

En nuestro entorno, reducir el c-LDL hasta los niveles recomendados por las guías europeas según el riesgo vascular (RV) de cada individuo, debe ser el objetivo principal para el control de la dislipidemia. La terapia farmacológica hipolipemiente es el enfoque más eficaz para la prevención de la EVA. Además, debido al elevado riesgo que tienen de presentar un nuevo evento vascular, esta reducción del c-LDL debe ocurrir de acuerdo con tres principios clave: “cuanto antes mejor”, “cuanto más bajo, mejor” (tanto la reducción relativa como la reducción absoluta del riesgo se relacionan con la magnitud de la reducción del c-LDL), “cuanto más tiempo, mejor”, durante toda la vida debido a que se asocia a mayores beneficios vasculares según la evidencia científica actual (4,5).

La actualización 2025 de las guías ESC/EAS 2019 para el manejo de las dislipidemias incluye datos relevantes de ensayos clínicos que evalúan el efecto hipocolesterolemizante y la reducción de la morbimortalidad vascular con terapias hipolipemiantes emergentes, y con estrategias de combinación en contextos de riesgo elevado (1). En general, la guía ESC/EAS 2025 recomienda añadir terapias no estatínicas con beneficio vascular demostrado, como la ezetimiba, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) o el ácido bempedoico, en forma individual o combinada, para reducir el c-LDL si no se alcanzan los objetivos de control con la dosis máxima tolerada de estatina.

Objetivos de control en pacientes con EVA

El c-LDL no sólo constituye un factor de riesgo para la EVA, sino que, al igual que otras lipoproteínas que contienen Apo B, es una causa directa de la EVA. Por ello, la reducción de las concentraciones plasmáticas de c-LDL debe ser el objetivo primordial para prevenir episodios vasculares ateroscleróticos. En situaciones de hipertrigliceridemia (obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico, dislipemia aterogénica y dislipemia mixta), en las que aumentan las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG) y sus remanentes que contienen Apo B, es aconsejable utilizar los objetivos secundarios de control lipídico, específicamente, el colesterol unido a lipoproteínas que no son de alta densidad (c-no-HDL) o las Apo B (1, 6).

La actualización 2025 de las guías ESC/EAS para el manejo de las dislipemias (1) recomienda ir “directo al objetivo” mediante la planificación del tratamiento basándose en la magnitud de reducción de c-LDL necesaria para alcanzar el objetivo de control de c-LDL o de c-no-HDL.

A los pacientes que han sufrido una EVA no se les calcula el RV mediante el SCORE2 (7) o el SCORE2-OP (8), sino que se les sitúa en una de las siguientes dos categorías de RV, con objetivos bien definidos (Figura 1):

- **Pacientes con RV muy alto:** pacientes con EVA documentada, clínica inequívoca o por imagen, incluyendo síndrome coronario agudo (SCA) [infarto agudo de miocardio o angina inestable], síndromes coronarios crónicos,

revascularización coronaria, ictus y accidente isquémico transitorio (AIT) y EAP. La EVA diagnosticada inequívocamente por la imagen incluye hallazgos predictivos de eventos clínicos, por ejemplo: placa significativa (estenosis > 50%) en coronariografía, TAC o ecografía carotídea/femoral o puntuación del calcio arterial coronario (CAC) marcadamente elevada (> 300 unidades Agatston). Los objetivos primarios son c-LDL < 55 mg/dL y reducción ≥ 50 % del c-LDL basal, y los objetivos secundarios son c-no-HDL < 85 mg/dL y Apo B < 65 mg/dL (1, 6).

- **Pacientes con RV extremo:** pacientes con EVA que sufren un segundo episodio cardiovascular durante los dos años previos (no necesariamente del mismo tipo que el primer evento) mientras reciben una terapia hipolipemiente con estatinas a dosis máximas toleradas o los pacientes con afectación arterial en múltiples territorios (p. ej. coronario y periférico o coronario y cerebral). Los objetivos primarios son c-LDL < 40 mg/dL y reducción ≥ 50 % del c-LDL basal, y los objetivos secundarios son c-no-HDL < 70 mg/dL y Apo B < 50 mg/dL (1, 6).

Figura 1. Objetivos de control en pacientes con EVA (1,6)

Riesgo Vascular	Objetivo primario	Objetivos secundarios	
	c-LDL (mg/dL)	c-no-HDL (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Muy alto	< 55 y ↓ ≥ 50 %	< 85	< 65
Extremo	< 40 y ↓ ≥ 50 %	< 70	< 50

Elaboración propia a partir de las recomendaciones de las referencias 1 y 6.

¿Hasta cuánto bajar el c-LDL?

Existen poblaciones con concentraciones bajas de c-LDL de forma natural. Los estudios de individuos con variantes genéticas que conducen a niveles reducidos de c-LDL no revelan problemas de seguridad y han demostrado una asociación con una reducción del riesgo de EVA (9, 10).

En el ensayo FOURIER con evolocumab añadido a la terapia con estatinas, el 42 % de los pacientes alcanzaron concentraciones de c-LDL ≤ 25 mg/dL (10), y en un subanálisis de este estudio se demostró que seguía existiendo un beneficio vascular con concentraciones de c-LDL < 10 mg/dL, sin un aumento de los efectos adversos (11). En el estudio EBBINGHAUS, los pacientes que recibieron evolocumab o placebo añadido a las estatinas no mostró una diferencia significativa entre los grupos en la función cognitiva, incluso entre los pacientes que alcanzaban concentraciones muy bajas de c-LDL < 25 mg/dL (12).

En un análisis preespecificado del ensayo IMPROVE-IT, los pacientes que consiguieron concentraciones muy bajas de c-LDL (< 30 mg/dL) un mes después del SCA, tuvieron un perfil de

seguridad similar durante un período de 6 años en comparación con los pacientes que alcanzaron concentraciones de c-LDL ≥ 30 mg/dL. Además, el grupo de pacientes con c-LDL muy bajo tuvo la tasa numéricamente más baja de episodios cardiovasculares (13,14).

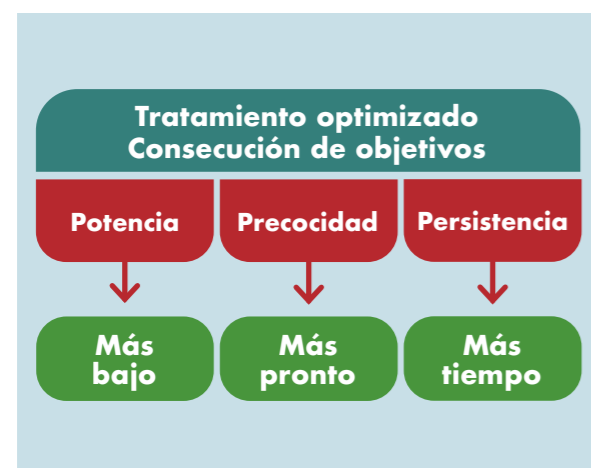
Estos datos apoyan una mayor reducción del c-LDL en pacientes con EVA muy por debajo de las recomendaciones actuales, sin que ello se acompañe de un aumento de efectos adversos.

Con esta información se puede concluir que, teniendo en cuenta que en los pacientes con RV muy alto con EVA y más aún en aquellos con RV extremo con objetivos de control de c-LDL muy bajos (Figura 1), el c-LDL no presenta un umbral o punto de inflexión a partir del cual seguir reduciendo con fármacos hipolipemiantes no aporte beneficios cardiovasculares, con un excelente perfil de seguridad, lo que corrobora el aforismo “cuanto más bajo mejor”. Los resultados de los diferentes estudios sugieren que el tratamiento intensivo a las dosis máximas toleradas o en terapia de combinación para disminuir el c-LDL, se debe iniciar lo más precozmente posible y mantenerlo a lo largo de la vida, incluso con concentraciones muy bajas c-LDL porque se sigue obteniendo beneficios clínicos.

Tratamiento orientado a la consecución de objetivos

Reducir el c-LDL hasta los niveles recomendados debe ser el objetivo principal del tratamiento de la aterosclerosis en la población con EVA. Además, debido al elevado riesgo que tienen de presentar un nuevo evento vascular, esta reducción debe ser intensiva, debe ocurrir lo antes posible y mantenerse a lo largo del tiempo (4) (Figura 2).

Figura 2. Tratamiento optimizado para la consecución de objetivos



Elaboración propia a partir de las recomendaciones de las referencias 1 y 6.

A pesar de ello, el porcentaje de pacientes con concentraciones de c-LDL dentro de los objetivos terapéuticos es muy bajo (15).

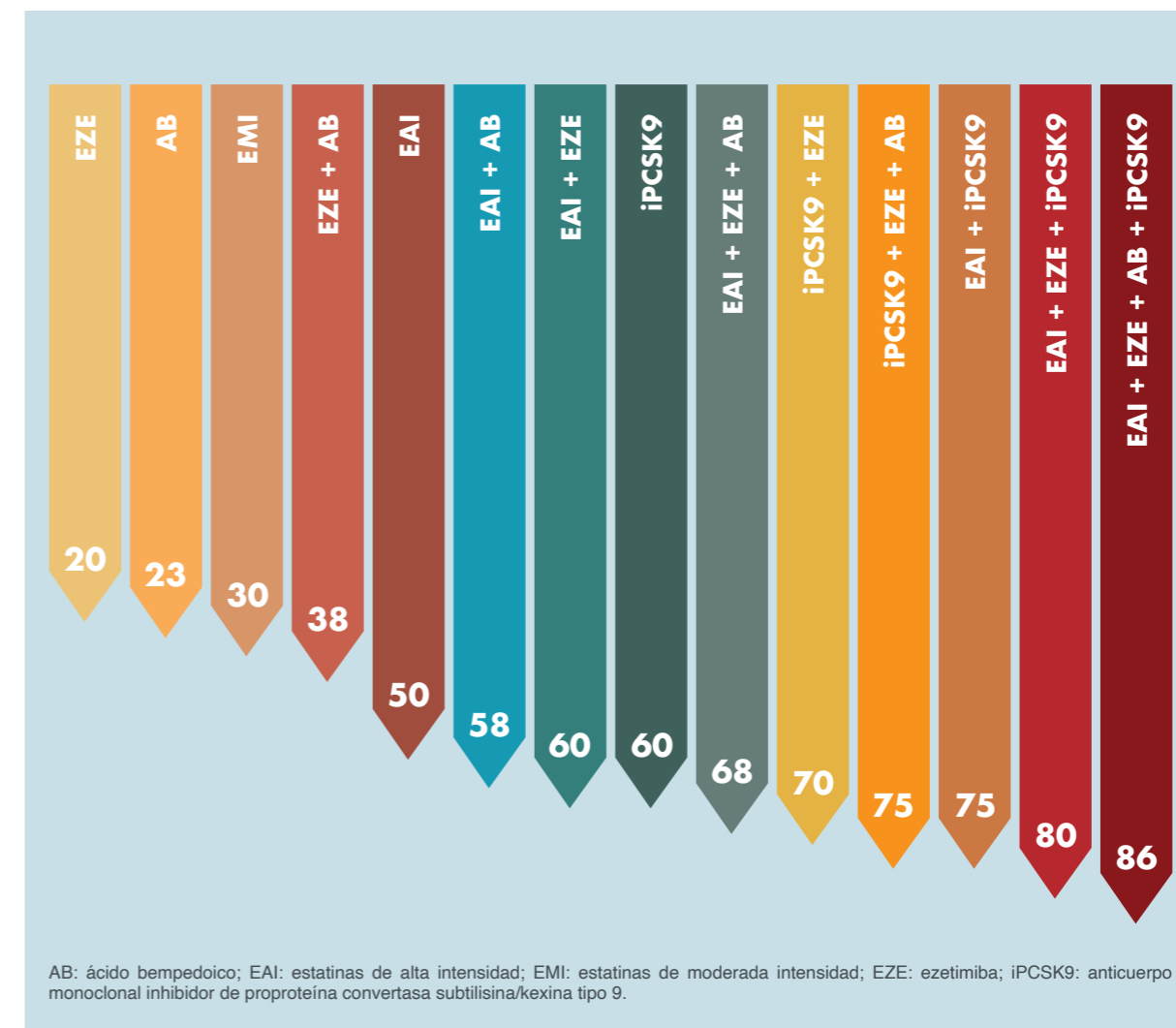
Aunque son múltiples las causas del bajo grado de control (incumplimiento terapéutico, inercia clínica, factores económicos, efectos secundarios, etc.), las principales causas del mal control de c-LDL son la sobreestimación por parte de los médicos del control real de sus pacientes, así como la insuficiente intensificación del tratamiento hipolipemiante cuando la concentración de c-LDL no se encuentra dentro de los objetivos recomendados (16-18).

En la actualidad se recomienda desde el diagnóstico de EVA, una estrategia de tratamiento hipolipemiante individualizada orientada a la consecución de objetivos, encaminada a alcanzar sin demora el objetivo de c-LDL requerido para cada categoría de RV, que puede ser en monoterapia, terapia combinada oral o empleo de tratamientos inyectables, según la intensidad del tratamiento que requiera cada una de ellas (19).

Los pacientes que experimentan un SCA presentan un riesgo particularmente elevado de recurrencia de eventos vasculares, especialmente durante el primer año tras el alta hospitalaria (20). Debido a que la magnitud de la reducción de c-LDL en respuesta a las intervenciones farmacológicas es predecible según los niveles basales de c-LDL, es razonable asumir que una proporción significativa de pacientes con SCA no alcanzará su objetivo únicamente con EAI prescritas al alta (21).

La elección del fármaco para la terapia combinada debe basarse en la magnitud de la reducción adicional de c-LDL requerida. Existen múltiples fármacos y combinaciones con diversas eficacias y velocidades de acción que permiten implementar este enfoque de "tratar precozmente y con intensidad" (1) (Figura 3).

Figura 3. Porcentajes de reducción esperada con diferentes estrategias farmacológicas hipolipemiantes (1)



Modificado de: Mach F, et al; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025; 46(42):4359-4378.

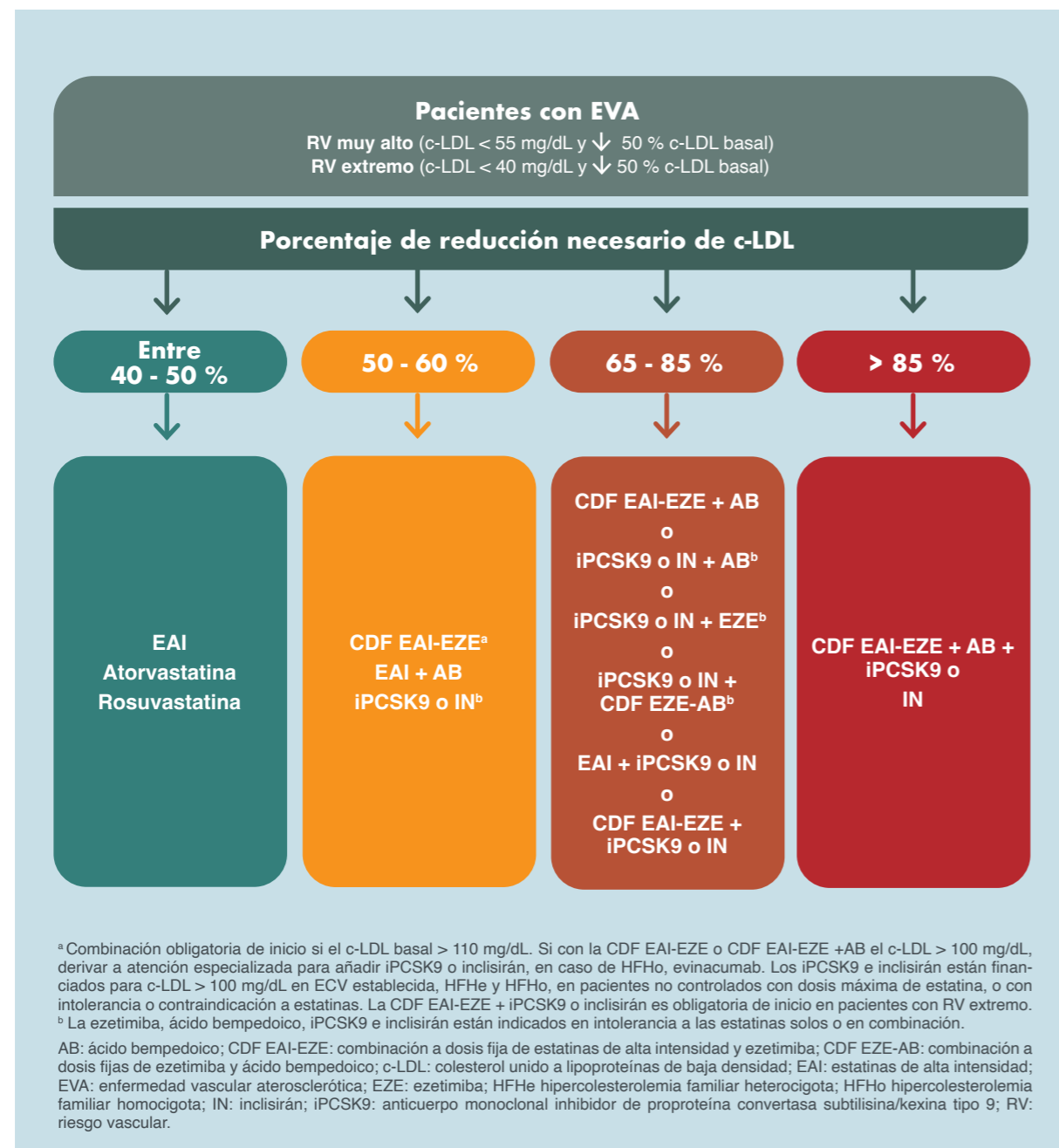
Por ello, es necesario individualizar la terapia farmacológica para conseguir el objetivo de control de c-LDL desde el momento agudo y ajustar el tratamiento a las 4-6 semanas si no se alcanza. En línea con la guía ESC 2023 para el manejo de pacientes con SCA (22), la guía 2025 de la ESC/EAS (1) recomienda intensificar el tratamiento hipolipemiante de inmediato durante la hospitalización en pacientes con SCA que ya recibían algún tratamiento hipolipemiante antes del ingreso, con el fin de reducir aún más los niveles de c-LDL (Clase I, Nivel C). También indica que se debe considerar la terapia combinada con EAI más ezetimiba durante la hospitalización en pacientes con SCA sin tratamiento previo y

en quienes no se espera alcanzar el objetivo de c-LDL con una estatina sola (Clase IIa Nivel B). En pacientes con RV extremo o c-LDL muy elevado, se debe considerar añadir iPCSK9 durante la hospitalización (Clase IIa, Nivel B).

Por lo tanto, considerando la diferencia entre el nivel de c-LDL del que parte el paciente (c-LDL basal) y el objetivo de control de c-LDL, se debe calcular qué porcentaje de reducción de c-LDL es el necesario para lograr dicho objetivo y elegir la estrategia farmacológica hipolipemiante más apropiada para conseguir dichos objetivos de manera individualizada (Figura 4).

Paciente con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA)

Figura 4. Porcentaje de reducción de c-LDL y opciones de tratamiento para lograr los objetivos

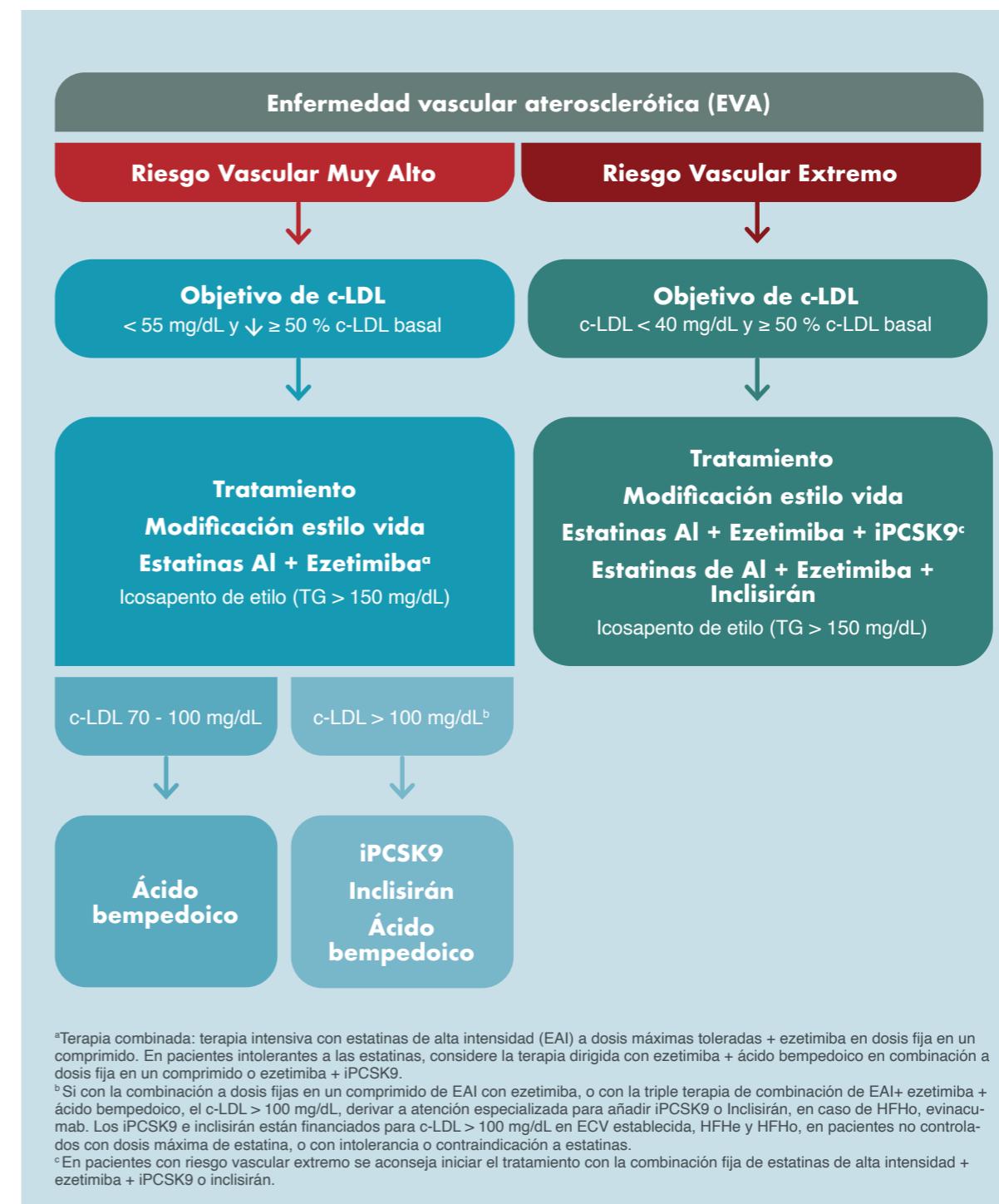


Elaboración propia a partir de las referencias 1, 5 y 6.

Si a las 4-6 semanas tras la EVA no se alcanzaran los objetivos de control de c-LDL con la dosis máxima tolerada de una EAI asociada a ezetimiba en combinación fija, se recomienda añadir ácido

bempedoico, y si con ello aún no fuera suficiente, se recomienda iniciar el tratamiento con iPCSK9 o Inclisiran (6, 10, 23, 24) (Figura 5).

Figura 5. Algoritmo simplificado de tratamiento de la dislipemia en la EVA



Elaboración propia a partir de las referencias 1, 5, 6, 24 y 25.

Por último, el icosapento de etilo (2 g/12 h) se puede usar en combinación con una estatina en pacientes con EVA y niveles de triglicéridos de 1,5-5,6 mmol/L (135-499 mg/dL) pese a recibir

tratamiento con estatinas (6,25). Se puede recomendar el fenofibrato asociado a las estatinas en hipertrigliceridemias moderadas-severas (6).

Mensajes clave

Los factores causales más importantes de la EVA son las lipoproteínas con Apo B como son: el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), la lipoproteína a [Lp (a)] y las lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos.

Tanto la reducción proporcional (relativa) del riesgo como la reducción absoluta del riesgo se relacionan con la magnitud de la reducción del c-LDL.

Los tres pilares fundamentales del tratamiento de la hiperlipemia en la EVA son: "cuanto antes mejor", "cuanto más bajo mejor" y "cuanto más tiempo mejor".

Los pacientes con EVA tienen un riesgo vascular (RV) muy alto. Sus objetivos de control son c-LDL < 55 mg/dL y reducción del 50 % del c-LDL basal.

Los pacientes con EVA con varios eventos en los 2 años anteriores tienen un RV extremo. Sus objetivos de control son c-LDL < 40 mg/dL y reducción del 50 % del c-LDL basal.

La optimización del tratamiento hipolipemiente con distintas estrategias farmacológicas combinadas disminuye el riesgo de EVA, con beneficios cuantificables proporcionales tanto a la reducción absoluta en c-LDL como a la duración de esa reducción.

Las partículas de colesterol aterogénico (c-no-HDL) contienen Apo B. Como la mayoría de las lipoproteínas que contienen Apo B son partículas de LDL, las reducciones de c-LDL proporcionan reducciones proporcionales paralelas y en gran medida predecibles en c-no-HDL y Apo B.

El tratamiento hipolipemiente optimizado orientado a la consecución de objetivos de control del c-LDL y precoz desde la hospitalización de pacientes con un episodio de EVA, reduce el riesgo de nuevos eventos vasculares.

Las estatinas de alta intensidad en monoterapia o asociadas a ezetimiba constituyen el tratamiento de primera elección.

El grado de consecución de objetivos es muy bajo en estos pacientes, por lo que muchos van a requerir terapia combinada desde el principio

Bibliografía

- 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. *Eur Heart J*. 2025; 46(42):4359-4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
- 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>.
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>.
- Escobar C, Barrios V, Cequier A, Cosin-Sales J, Seijas J, Doblás JGG, et al; GOAL investigators. Impact of the Spanish consensus for improving lipid control on patients admitted for an acute coronary syndrome. *J Clin Lipidol*. 2023; 17(6):756-764. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.10.002>.
- Banach M, Surma S, Toth PP; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease - the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023; 19(6):1602-1615. <https://doi.org/10.5114/aoms/174743>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020; 41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- SCORE2 working group and 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>.
- SCORE2-OP working group and 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>.
- Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé J-C, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels - the zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018; 12:292-299.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.018>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017; 390(10106):1962-1971. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0).
- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017; 377:633-643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>.
- Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park J-G, Murphy SA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol*. 2017; 2:547-555. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0083>.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38(32):2459-2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 29:100624. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100624>.
- Cosin-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, Escobar Cervantes C, Fernández Olmo MR, Gómez-Doblás JJ, et al. Dyslipidemia observatory: Treatment of hypercholesterolemia in Spain, context and levers for improvement in clinical practice. *Clin Investig Arterioscler*. 2022; 34:253-260. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.02.001>.
- Pallarés-Carratalá V, Barrios V, Fierro-González D, Polo-García J, Cinza-Sanjurjo S. Cardiovascular risk in patients with dyslipidemia and their degree of control as perceived by primary care physicians in a survey-TERESA-Opinion Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(3):2388. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032388>.
- Barrios V, Pintó X, Escobar C, Varona JF, Gámez JM. Real-world attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals in patients at high risk of cardiovascular disease treated with high-intensity statins: The TERESA Study. *J Clin Med*. 2023; 12(9):3187. <https://doi.org/10.3390/jcm12093187>.
- Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier A, Cosin-Sales J, et al; Expert reviewers. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2020; 73(2):161-167. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.08.012>.
- Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol*. 2019; 42:111-9. <https://doi.org/10.1002/clc.23116>.
- Allahyari A, Jernberg T, Hagström E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J*. 2020; 41(40):3900-3909. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa034>.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023; 44(38):3720-3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022; 43(8):830-833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2024 Standards for global control of vascular risk. *Clin Investig Arterioscler*. 2024; 36(3):133-194. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.02.001>.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icapant ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380:11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.

Paciente con diabetes mellitus

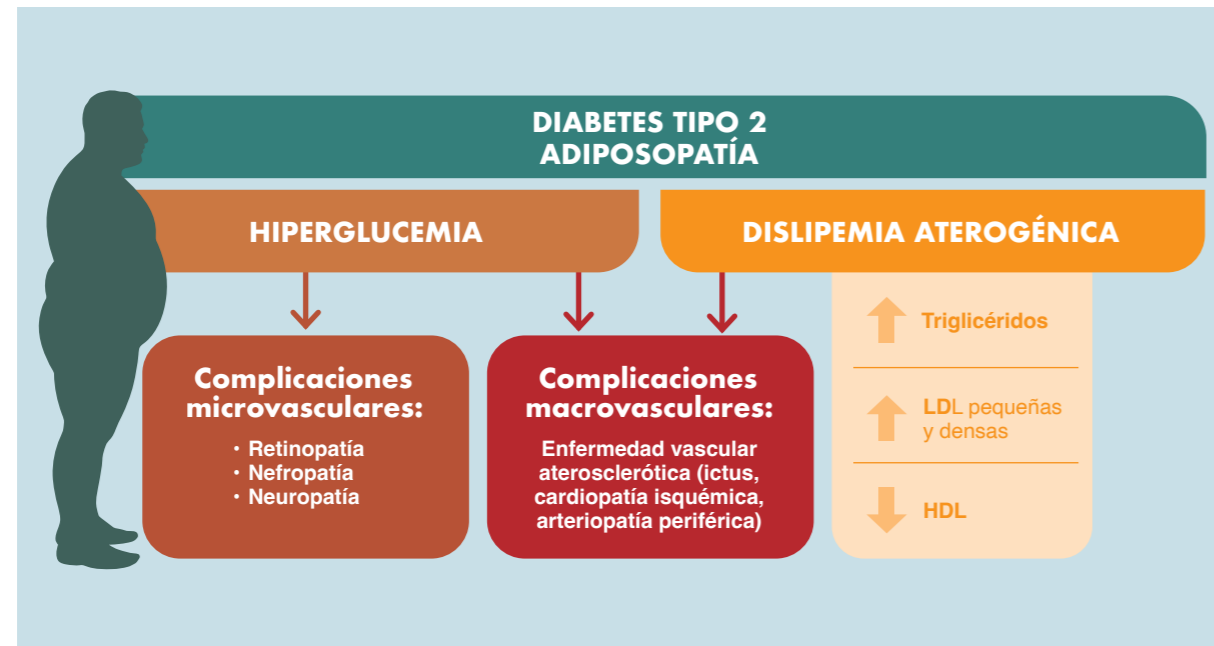
Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por hiperglucemia secundaria a resistencia a la insulina, y que se acompaña habitualmente de un característico fenotipo lipídico definido como dislipemia aterogénica (1,2). Este fenotipo se asocia con un mayor riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) y se caracteriza por la denominada “triada lipídica” (3):

- Disminución de la concentración del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres).
- Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL).
- Aumento de partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas (LDLpd) que presentan mayor susceptibilidad a la oxidación y son especialmente aterogénicas.

La hiperglucemia crónica contribuye a la formación de la placa de ateroma a través de disfunción endotelial, estrés oxidativo y otros mecanismos inflamatorios en la pared vascular (3). Todo ello ocasiona importantes complicaciones macro y microvasculares (Figura 1).

Figura 1. Consecuencias de la DM2 (4).



Modificado de: Artasensi A, Mazzolari A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Obesity and type 2 diabetes: adiposopathy as a triggering factor and therapeutic options. *Molecules*. 2023; 28(7):3094.

En las personas con diabetes tipo 2 (DM2), es común la presencia de adiposopatía con cambios fisiopatológicos disfuncionales del tejido graso, con liberación de adipocinas (leptina, neuropéptido Y, adiponectina, resistina, ...) que ocasionan fenómenos inflamatorios vasculares,

disminución de la sensibilidad a la insulina (4), y contribuyen a que la EVA sea su principal causa de mortalidad (5, 6) (Tabla 1). En la población con DM2, la tasa de mortalidad total duplica a la de la población sin DM y triplica la de mortalidad cardiovascular (7).

Tabla 1. Mecanismos que favorecen la presencia de EVA en las personas con DM2 (5,6)

Adiposopatía de predominio visceral con producción de citoquinas inflamatorias, estrés oxidativo y disfunción endotelial.
Resistencia a la insulina y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.
Dislipemia aterogénica: alteración del metabolismo lipídico común en las personas con DM2, caracterizada por la denominada “triada lipídica” (3): 1. Aumento de la concentración plasmática de las lipoproteínas ricas en TG (> 150 mg/dL). 2. Disminución de la concentración de c-HDL (< 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres). 3. Concentración de c-LDL ligeramente aumentada, con aumento de partículas LDL pequeñas y densas de mayor aterogenicidad.
Alteraciones de la coagulación y agregación que ocasionan un estado proaterogénico.

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes tipo 2; EVA: enfermedad vascular aterosclerótica; TG: triglicéridos.

¿Qué riesgo vascular tienen las personas con DM?

El elevado riesgo de padecer EVA que tienen los individuos con DM hace que la gran mayoría de ellos mantengan un riesgo vascular (RV) alto o muy alto, aún sin antecedentes de EVA clínica (6,8).

La actualización 2025 de las guías ESC/EAS para el manejo de las dislipemias recomiendan que se debe determinar inicialmente el RV de estos pacientes para definir los objetivos de control lipídico para cada categoría de riesgo (8).

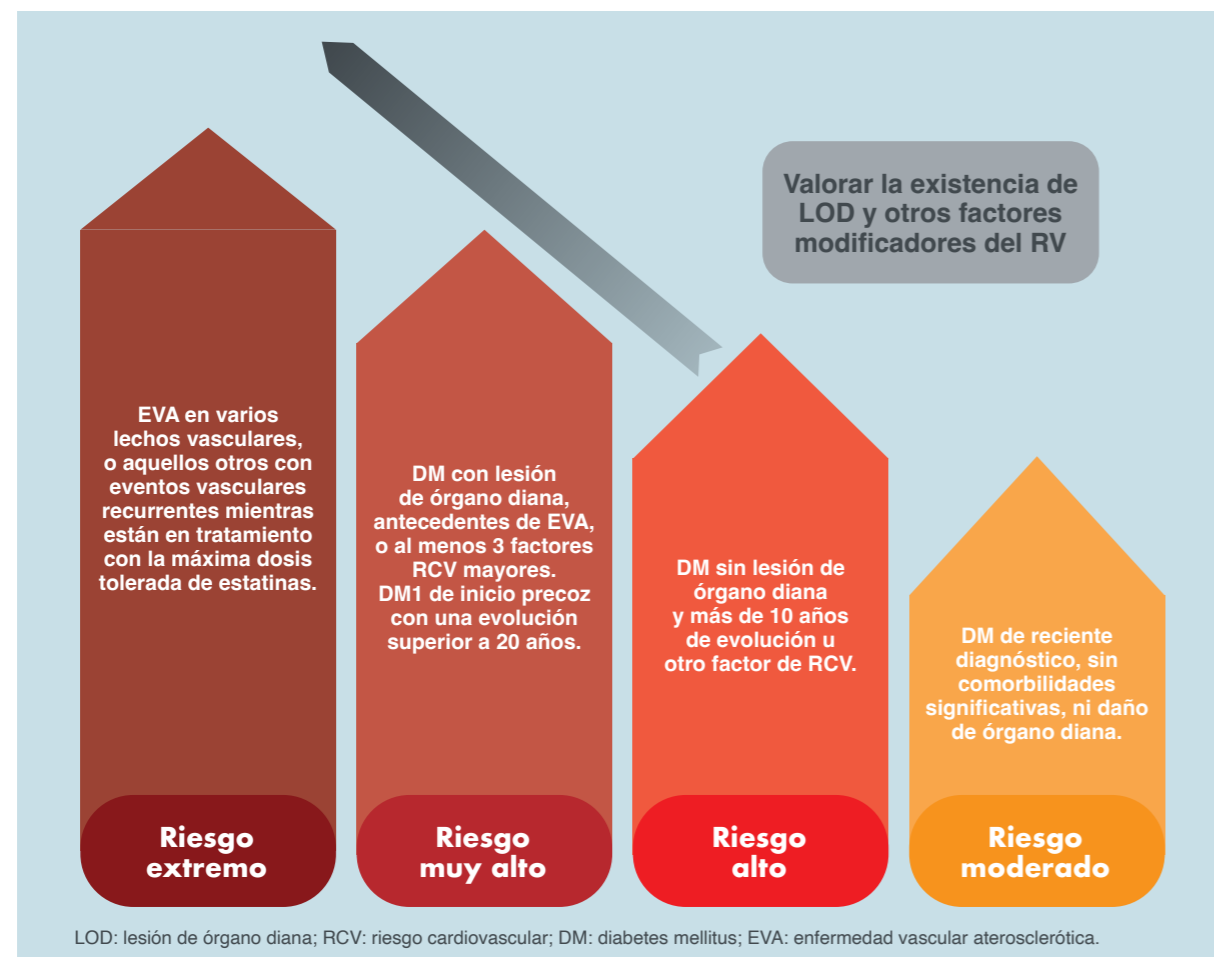
La heterogeneidad de los sujetos con DM hace necesaria una estimación individualizada del RV basada en sus características clínicas y metabólicas (8,9). Se considera que los individuos con DM2 y DM tipo 1 tienen un **RV moderado** si sus edades son < 50 o < 35 años,

respectivamente, y en ambos casos sin presentar otros factores de RV y con una duración de la enfermedad desde su diagnóstico inferior a 10 años (8). Son personas sin comorbilidades ni lesión de órgano diana (LOD) como albuminuria, retinopatía o neuropatía (10).

Las personas con DM con otro factor de RV o ≥ 10 años de evolución sin LOD tienen un **RV alto**, mientras que las personas con DM tienen un **RV muy alto** si presentan LOD, antecedentes de EVA, o al menos 3 factores de RV principales (p.ej. tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.). En esta categoría también aparecen los pacientes con DM1 de inicio precoz con una evolución > 20 años (5,8). La guía EAS/ESC 2025 define una nueva categoría de RV extremo, que incluye a los individuos con EVA en varios lechos vasculares, o aquellos otros con eventos vasculares recurrentes mientras están en tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas (8) (Figura 2).

Paciente con diabetes mellitus

Figura 2. Características de las diferentes categorías de RV en los individuos con DM2 (8)



Modificado de: 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. Eur Heart J. 2025; 46(42):4359-4378.

En las personas con DM y RV moderado o alto, es recomendable evaluar la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe), la albuminuria, la existencia de LOD y otros factores modificadores del RV anteriormente enunciados en la tabla 4 del primer capítulo (5,8). Asimismo, la estimación del índice tobillo/brazo y la ecografía vascular permiten diagnosticar la enfermedad arterial periférica o la presencia de placas de ateroma. La valoración integral de todos estos elementos puede conllevar la recalificación al alza del RV, otorgándoles una categoría de mayor RV que exigirá un tratamiento más intensivo (10).

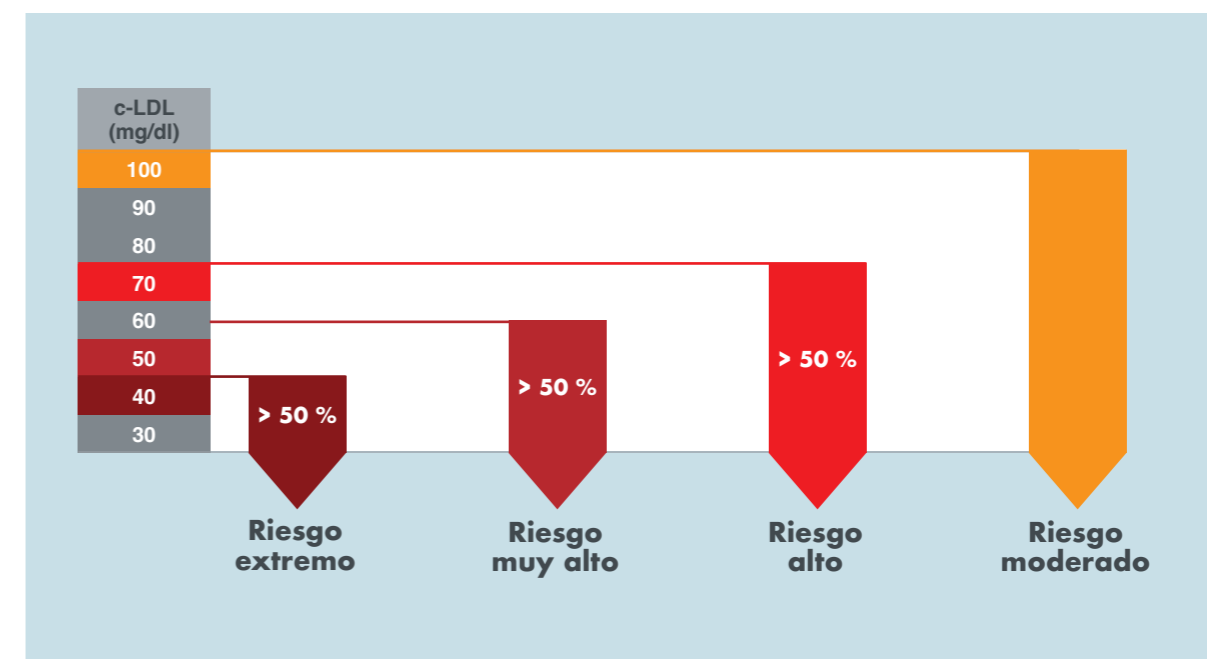
¿Qué objetivos de control lipídicos precisan las personas con DM?

Para los sujetos con RV alto, muy alto y extremo, la guía recomienda alcanzar concentraciones de c-LDL < 70, 55 y 40 mg/dL, respectivamente, y

además una reducción de al menos un 50 % de sus concentraciones basales de c-LDL. El objetivo establecido en las personas con DM y RV moderado es de c-LDL < 100 mg/dL (8,9) (Figura 3).

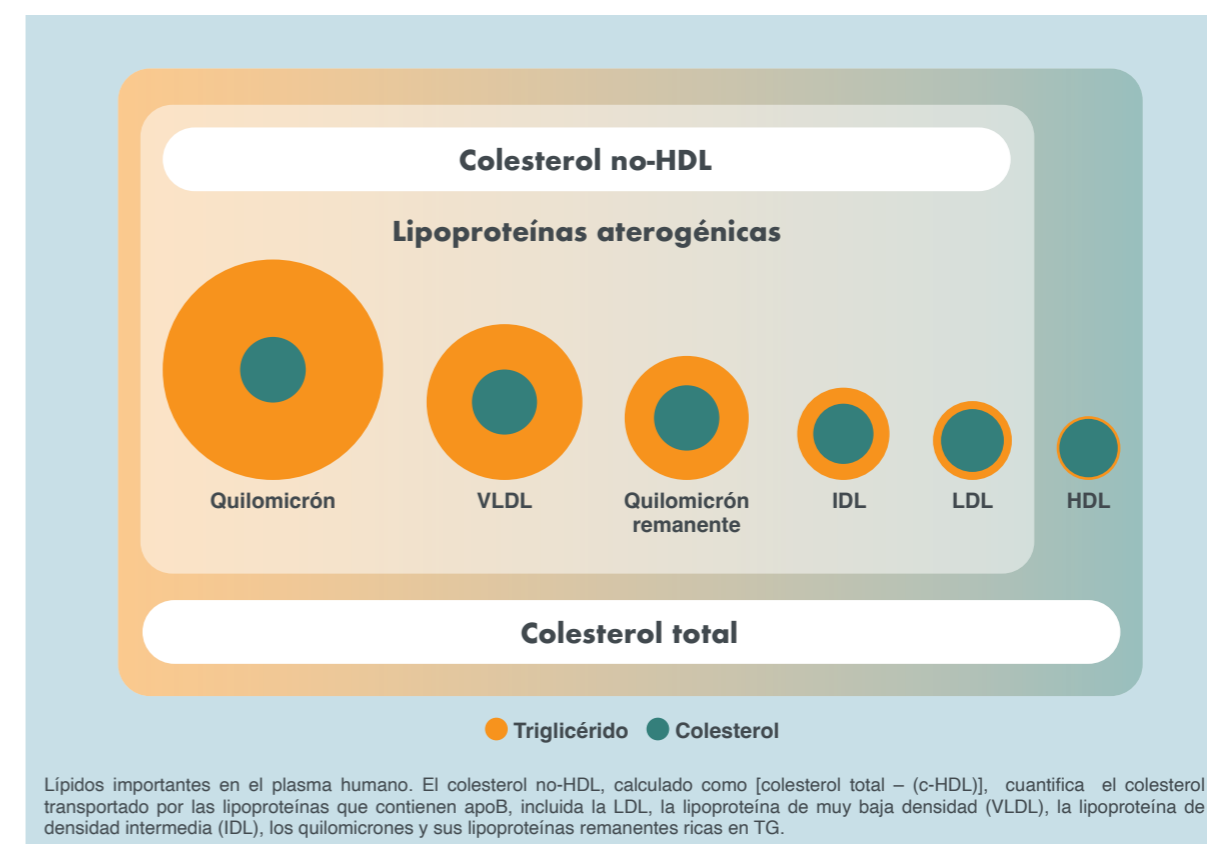
Un objetivo a considerar es el colesterol que no está unido a HDL (c-no-HDL), cuya determinación es simple: c-no-HDL= colesterol total - c-HDL (5,9). La valoración de las concentraciones del c-no-HDL permite estimar el colesterol vehiculado por todas las lipoproteínas aterogénicas, es decir las VLDL, LDL, IDL y otras partículas remanentes (11) (Figura 4). Especialmente en los pacientes con DM2 e hipertrigliceridemia, ofrece una mejor correlación con el RV que el c-LDL, y se asocia directamente al RV incluso si el c-LDL está en objetivos de control (2,12). Por su sencillez, fiabilidad y eficiencia, el c-no-HDL es un parámetro cuyo cálculo se debe incorporar en la práctica clínica habitual para valorar de forma más precisa el perfil lipídico de las personas con DM. En estos casos, las cifras objetivo de control del c-no-HDL son 30 mg/dL mayores a las definidas para el c-LDL en cada categoría de RV (8,9).

Figura 3. Objetivos de control del c-LDL según las diferentes categorías de RV (8,9)



Modificado de: 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. Eur Heart J. 2025; 46(42):4359-4378; Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck 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.

Figura 4. Colesterol vehiculado por las lipoproteínas (11)



Modificado de: Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on nonhigh density lipoprotein cholesterol. Lipids Health Dis. 2019; 18(1):134.

Paciente con diabetes mellitus

Cada una de las lipoproteínas aterogénicas (VLDL, LDL, IDL y otras partículas remanentes) contiene una molécula de la apolipoproteína B (ApoB), cuya determinación valora la magnitud total de estas lipoproteínas, y su concentración más elevada conlleva una mayor aterogenicidad del perfil lipídico, cuestión de especial interés, puesto que para valores semejantes de c-LDL, discrimina un RV mayor asociado a la presencia

de otras partículas aterogénicas no LDL, cuya presencia es común en individuos con DM2. Se ha planteado la utilidad de la valoración de ApoB como potencial diana terapéutica con el objeto de reducir el riesgo residual (13). En la tabla 2 se muestran los diferentes objetivos de control de ApoB junto al c-no-HDL y c-LDL para cada categoría de RV (8,9).

Tabla 2. Objetivos de control de c-LDL, c-no-HDL y ApoB según el RV (8,9)

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

Modificado de: 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. Eur Heart J. 2025; 46(42):4359-4378; Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck 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.

¿Cómo conseguir los objetivos de control lipídico en personas con DM?

El tratamiento de la dislipemia en individuos con DM2 tiene el objetivo de reducir la morbimortalidad vascular mediante el control de las concentraciones del c-no-HDL y del c-LDL (14). El efecto sobre el RV de las lipoproteínas aterogénicas que contienen ApoB (VLDL, LDL, IDL y otras partículas remanentes), está condicionado tanto por su concentración como por el tiempo de exposición a estas partículas. Alcanzar concentraciones de lipoproteínas que contienen ApoB por debajo de los umbrales recomendados reducirá el depósito lipídico vascular y los fenómenos inflamatorios, estabilizando, reduciendo e incluso revirtiendo la aterosclerosis con el tratamiento prolongado (15,16).

Una vez establecida la categoría de RV del individuo con DM y los objetivos de control, es necesario identificar el c-LDL basal del paciente,

y a partir de este calcular el porcentaje de reducción de c-LDL que requiere para alcanzar los objetivos propuestos por las guías clínicas (8,9). Conocido este porcentaje promedio de reducción se elegirá el tratamiento hipolipemiante que permita alcanzar concentraciones menores del objetivo de control de c-LDL, y que obliga en la mayor parte de los casos a recurrir a tratamientos combinados de estatinas de alta intensidad con ezetimiba, ya que aunque la terapia con estatinas es la base sustantiva para el control de la hipercolesterolemia, en individuos con RV alto o muy alto (como son la mayoría de personas con DM2), es necesario reducir muy frecuentemente el c-LDL más del 60 %, disminución que no es previsible se pueda lograr con una estatina en monoterapia (8).

La combinación de una estatina de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/día, rosuvastatina 20-40 mg/día) con ezetimiba (10 mg/día) logra una reducción promedio del c-LDL del 63 % en los individuos con DM2, y aparece como una eficaz alternativa terapéutica para ser utilizada en estos pacientes (8). Es de destacar que la hiperglucemia crónica presente en los individuos con DM2 incrementa

la expresión de la proteína moduladora de la absorción intestinal del colesterol (NPC1L1, por sus siglas en inglés Niemann-Pick C1-like protein 1), razón por la que la inhibición de esta vía con ezetimiba logra una mayor reducción del c-LDL en sujetos con DM2, con mayor beneficio en la morbimortalidad vascular que en población sin DM2 (14,17).

Aunque es recomendable emplear el tratamiento hipolipemiante de la suficiente intensidad para conseguir “cuanto antes” los objetivos propuestos (18), en España la inercia clínica, caracterizada por la falta de intensificación del tratamiento y la escasa utilización de tratamiento combinado hipolipemiante, hace que la mayoría de los pacientes no logren el adecuado control (19). El tratamiento combinado en un comprimido único mejora la adherencia terapéutica, y muestra incluso mayor reducción de c-LDL que ambos principios activos suministrados por separado (20). Un hallazgo interesante en la población de edad avanzada es la utilidad de la combinación de una estatina de moderada intensidad y ezetimiba, que consigue similares resultados cardiovasculares que los de la monoterapia con estatinas de alta intensidad, pero con una mejor tolerancia y menor discontinuidad del tratamiento (21).

En relación a las estatinas, en particular las de alta intensidad, ha existido preocupación relacionada con su diabetogenicidad. El beneficio en protección vascular que ofrecen las estatinas, es muchísimo mayor que el posible riesgo de DM, por lo que está plenamente justificado recomendar su utilización (22).

Los fibratos son agonistas de los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR α) que reducen la trigliceridemia. En diferentes estudios realizados con fenofibrato se ha evaluado su combinación con estatinas, sin mostrar disminución de morbimortalidad cardiovascular, excepto en subgrupos específicos de pacientes con dislipemia aterogénica (TG \geq 204 mg/dL y c-HDL < 34 mg/dL), en los que fenofibrato mostró beneficio cardiovascular (23). En el estudio PROMINENT realizado en sujetos con DM2, hipertrigliceridemia (200-499 mg/dL) y c-HDL \leq 40 mg/dL, pemafibrato no redujo el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con estatinas (24).

En cambio, el uso diario de dos dosis de 2 g de icosapento de etilo (IPE) en individuos con antecedentes de EVA o DM2, con hipertrigliceridemia moderada, un c-LDL de 40 a 100 mg/dL y con al menos un factor de RV adicional, sí redujo la morbimortalidad vascular asociado al tratamiento convencional con estatinas. Aunque el IPE disminuye la trigliceridemia de forma modesta (alrededor de un 20 %), ejerce otras acciones vasculoprotectoras y antiateromatosas que pueden contribuir a sus probados beneficios vasculares (25).

El ácido bempedoico es un fármaco oral que reduce la síntesis hepática de colesterol a través de la inhibición de la ATP-citrato liasa. El ácido bempedoico consigue una disminución del c-LDL de un 21,1 % aditiva a la lograda con estatinas a las máximas dosis toleradas, y ha demostrado reducción de eventos vasculares (26). La eficacia del ácido bempedoico para disminuir la morbimortalidad vascular también se presenta en una cohorte de prevención primaria (HR 0,68; IC 95 % 0,53-0,87) (27).

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisin kexin 9 (iPCSK9), alirocumab y evolocumab, se administran por vía subcutánea una o dos veces al mes, disminuyen el c-LDL alrededor de un 60 % (8), y han demostrado una reducción significativa de la morbimortalidad vascular (28,29).

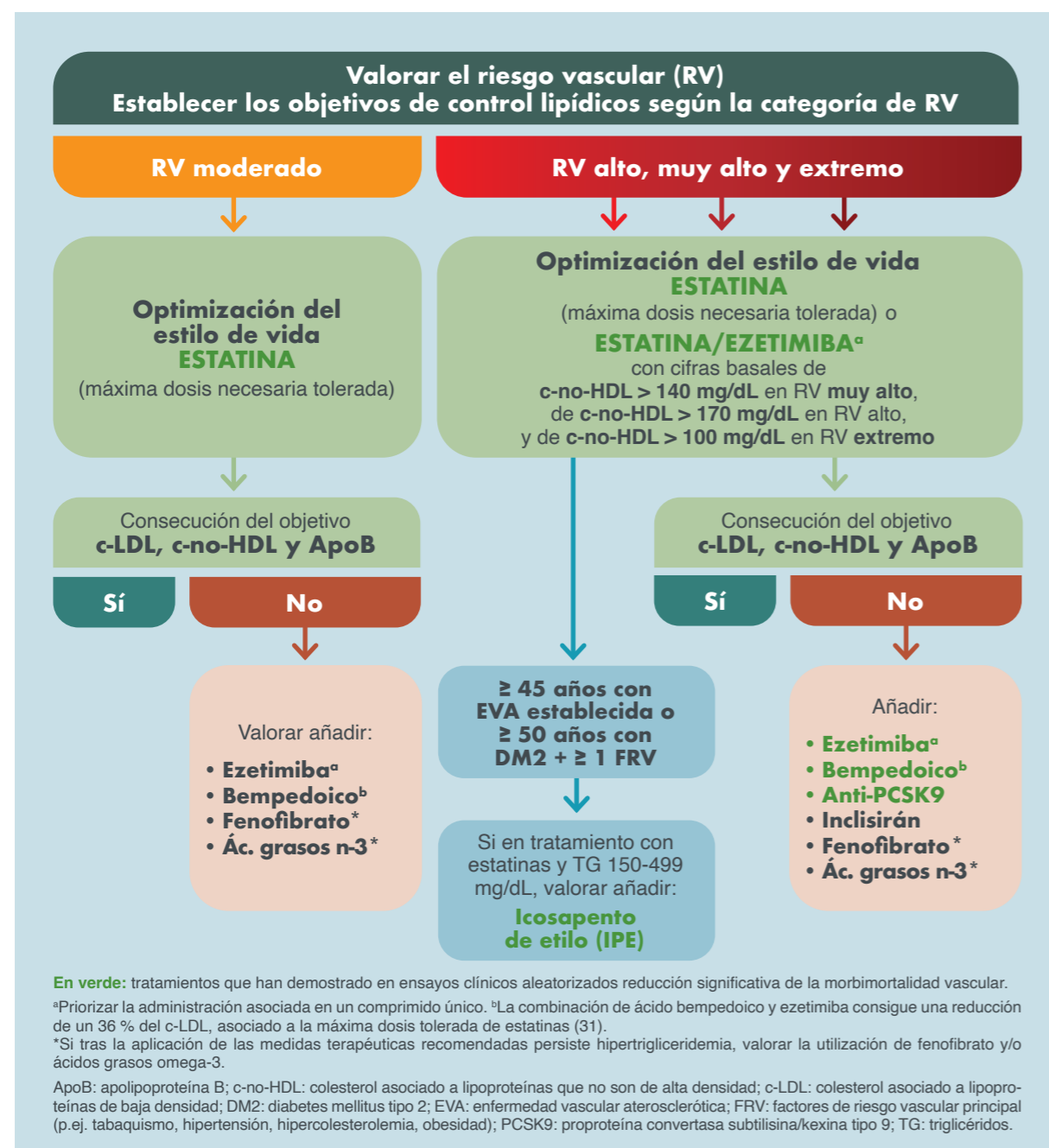
Por último, inclisiran es otro fármaco que actúa interfiriendo el ARN que codifica la PCSK9. Su posología es de administración subcutánea semestral (excepto la segunda dosis que se indica a los tres meses de la primera), lo cual permite un efecto hipocolesterolemiante mantenido, cifrado en una reducción del c-LDL de alrededor del 50 % (30).

En la figura 3 del anterior capítulo sobre el paciente con EVA, se indica las reducciones porcentuales promedios esperadas de c-LDL que se consiguen con los diferentes fármacos hipolipemiantes y sus combinaciones (8).

En la figura 5 se propone un algoritmo terapéutico de manejo de la dislipidemia en sujetos con DM (2,5,8,30,31).

Paciente con diabetes mellitus

Figura 5. Algoritmo de tratamiento hipolipemiante en personas con DM2 (2,5,8,30, 31)



Elaboración propia a partir de las referencias 2,5,8,30 y 31.

La intervención farmacológica siempre debe ir acompañada de educación sobre la modificación del estilo de vida, que incluya consejos sobre dieta mediterránea y la práctica de actividad física, como base sustantiva de la prevención cardiovascular (5). Además del control de la glucemia y la presión arterial, el tratamiento de la DM2 contempla el empleo de fármacos que hayan demostrado protección cardiorenal y metabólica como son los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1).

En base a las evidencias disponibles, en pacientes con DM2 (especialmente con RV alto y muy alto) es recomendable la implementación precoz de terapias hipolipemiantes combinadas, no solo como estrategia para conseguir los objetivos de control lipídicos, sino para mejorar la cumplimentación terapéutica y reducir la elevada morbimortalidad vascular que presentan estos individuos (14,19).

Mensajes clave

- En la población con DM2 la tasa de mortalidad vascular triplica la encontrada en una población sin DM2 de edad similar.
- La mayoría de individuos con DM2 tienen un RV alto y muy alto, aún sin antecedentes de EVA clínica.
- Un objetivo a considerar en individuos con DM2 es el c-no-HDL. Sus cifras objetivo de control son 30 mg/dL, más altas que las definidas para el c-LDL en cada categoría de RV.
- En individuos con RV alto o muy alto (como son la mayoría de personas con DM2), es necesario reducir el c-LDL más del 60 % muy frecuentemente, disminución que obliga en la mayor parte de los casos a recurrir a tratamiento combinado de estatinas de alta intensidad y ezetimiba.

Bibliografía

- Kane JP, Pullinger CR, Goldfine ID, Malloy MJ. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2021; 61:21-27. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.08.013>.
- Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA. Consensus document on the management of the atherogenic dyslipidaemia of the Spanish Society of Atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2017; 29(2):86-91. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.11.001>.
- Cheraghi M, Karimi A, Sedighi M, Jabarzare S. The interplay between diabetes and atherosclerosis: A review of pathophysiological mechanisms. *ARYA Atheroscler*. 2025; 21(5):62-80. <https://doi.org/10.48305/arya.2025.43558.3037>.
- Artasensi A, Mazzolari A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Obesity and type 2 diabetes: adiposopathy as a triggering factor and therapeutic options. *Molecules*. 2023; 28(7):3094. <https://doi.org/10.3390/molecules28073094>.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2024 Standards for global control of vascular risk. *Clin Investig Arterioscler*. 2024; 36(3):133-194. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.02.001>.
- Arrieta F, Pedro-Botet J, Iglesias P, Obaya JC, Montanez L, Maldonado GF, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk: an update of the recommendations of the Diabetes and Cardiovascular Disease Working Group of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2021). *Clin Investig Arterioscler*. 2022; 34(1):36-55. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.05.002>.
- Ruiz Garcia A, Arranz Martinez E, Moron Merchante I, Pascual Fuster V, Tamarit JJ, Trias-Villagut F, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Aterosclerosis (SEA) para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. *Clin Invest Arterioscler*. 2018; 30(Supl 1):1-19. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.06.006>.
- 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. *Eur Heart J*. 2025; 46(42):4359-4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck 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>.
- Martínez-Hervás S, Real JT, Carmena R, Ascaso JF. Cardiovascular prevention in diabetes mellitus. Is it appropriate to speak of moderate or intermediate risk? *Clin Investig Arterioscler*. 2024; 36(2):80-85. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2023.10.003>.
- Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on nonhigh density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1080-x>.
- Fonseca L, Paredes S, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Apolipoprotein B and non-highdensity lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1):127. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01292-w>.
- Yun YM. Apolipoprotein B, non-HDL cholesterol, and LDL cholesterol as markers for atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Ann Lab Med*. 2023; 43(3):221-2. <https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.3.221>.
- Masana 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>.
- Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. LDL cholesterol as a causal agent of atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2024; 36(Suppl 1):S3-S8. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.07.001>.
- Kim JY, Choi J, Kim SG, Kim NH. Relative contributions of statin intensity, achieved low-density lipoprotein cholesterol level, and statin therapy duration to cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022; 21(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01466-z>.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018; 137(15):1571-1582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>.
- Banach M, Surma S, Toth PP; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease - the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023; 19(6):1602-1615. <https://doi.org/10.5114/aoms/174743>.
- Cosín-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, Escobar Cervantes C, Fernández Olmo MR, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Atherosclerosis*. 2023; 375:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.013>.
- Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, et al. Nonstatin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol*. 2022; 111(3):243-52. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01740-8>.
- Lee SH, Lee YJ, Heo JH, Hur SH, Choi HH, Kim KJ, et al. Combination moderate-intensity statin and ezetimibe therapy for elderly patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81(14):1339-1349. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.007>.
- Rikhi R, Shapiro MD. Impact of statin therapy on diabetes incidence: implications for primary prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2024; 26(12):1447-1452. <https://doi.org/10.1007/s11886-024-02141-3>.
- Kim NH, Kim SG. Fibrates revisited: potential role in cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab J*. 2020; 44:213-21. 44(2):213-221. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0001>.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al; PROMINENT Investigators. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022; 387(21):1923-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380(1):11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
- 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. *N Engl J Med*. 2023; 388(15):1353-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.
- Albosta M, Grant JK, Michos ED. Bempedoic acid: lipid lowering for cardiovascular disease prevention. *Heart Int*. 2023; 17(2):27-34. <https://doi.org/10.17925/HI.2023.17.2.1>.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22):2097-2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wi-viott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- 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. Consenso SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEAC-V/S.E.N. *ScienceDirect*. 2024; 59(4):310-321. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2024.06.002>.
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022; 43(8):830-3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>.
- Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(6):593-603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>.

Paciente con hipertrigliceridemia

Introducción

El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es un factor causal bien conocido para la enfermedad vascular aterosclerótica (EVA), y es el objetivo principal de la terapia hipolipemiente para disminuir el riesgo de EVA. Sin embargo, a pesar de la terapia intensiva con estatinas, aún permanece un riesgo sustancial de sufrir episodios clínicos de EVA. Los resultados de los ensayos clínicos sugieren que la concentración elevada de triglicéridos constituye un marcador de riesgo vascular (RV) residual en la terapia de reducción de c-LDL. Los triglicéridos séricos son un biomarcador para las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRT) y sus remanentes que tienen apolipoproteína B (ApoB), y varias líneas de evidencia indican que las LPRT y sus partículas remanentes enriquecidas con colesterol están asociadas con la aterogénesis (1). Además, los datos genéticos en humanos son sugestivos de que los remanentes de LPRT también son un factor de riesgo vascular causal (2). En presencia de hipertrigliceridemia, el objetivo de control pasa a ser el colesterol que está unido a lipoproteínas que no son de alta densidad (c-no-HDL), el cual agrupa a todas las partículas aterogénicas.

Los triglicéridos como factor de riesgo vascular

El exceso de triglicéridos se considera un factor de riesgo vascular independiente de otros factores aterogénicos para el desarrollo de EVA independientemente de las concentraciones de c-LDL (3, 4). La relación entre la hipertrigliceridemia y el RV es plausible desde el punto de vista fisiopatológico, y ha quedado demostrada en una amplia serie de estudios epidemiológicos prospectivos realizados en muestras muy numerosas de población, que han sido seguidas durante periodos prolongados de tiempo en los que se produce una alta incidencia de episodios de EVA (5).

Numerosos estudios epidemiológicos y metaanálisis han demostrado que las altas concentraciones de triglicéridos (en ayuno y sin ayuno) están asociadas con un alto riesgo de EVA (6-9). La cuestión de si los triglicéridos son un factor de riesgo independiente se planteó en el año 2009, con los datos del *Emerging Risk Factors Collaboration analysis* (10) con más de 300.000 personas libres de EVA al inicio y que habían sido incluidas en 68 estudios prospectivos. En conjunto, se registraron 12.785 episodios de enfermedad coronaria y la hipertrigliceridemia, tanto en situación de ayuno como en ausencia de ayuno, se asociaba con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria que se mantuvo al ajustar por edad y el sexo. Sin embargo, la relación se atenuó al ajustar para el c-HDL y se perdió cuando se realizó el ajuste para el c-no-HDL, lo cual pone de manifiesto que la aterogenicidad de las LPRT y sus remanentes es en gran parte consecuencia de su contenido en colesterol (5).

Estudios epidemiológicos sugieren que las LPRT y los remanentes de colesterol producidos por hipertrigliceridemia son predictores fuertes e independientes de EVA y mortalidad por todas las causas, y que su contenido de colesterol o colesterol remanente también son fuertes predictores de EVA (11, 12). Varios estudios de cohortes recientes basados en la población también han observado asociaciones entre los triglicéridos elevados y el riesgo de EVA (13-15).

En la mayoría de los ensayos aleatorios con estatinas, se excluyeron los pacientes con triglicéridos > 396 mg/dL (4,5 mmol/L) y solo se examinaron los datos de individuos con triglicéridos de leve a moderadamente elevados. Sin embargo, varios análisis (en su mayoría post hoc) demostraron asociaciones entre triglicéridos y resultados en poblaciones seleccionadas, incluidos los del estudio 4S (16), en el que los triglicéridos altos tenían mayor riesgo de EVA en el grupo placebo, y mayor reducción de eventos en el subgrupo con hipertrigliceridemia, en relación al que presentaba tan sólo una elevación aislada del c-LDL. En el estudio PROVE-IT (17), realizado en individuos tras un síndrome coronario agudo, la concentración de triglicéridos en el tratamiento ≥ 150 mg/dL se asociaba con un mayor riesgo de eventos recurrentes. Además, el efecto beneficioso de reducir el c-LDL a < 70 mg/dL era mayor en sujetos con concentraciones de triglicéridos < 150 mg/dL. Esto apoya el concepto de que conseguir concentraciones bajas de triglicéridos puede ofrecer beneficios vasculares más allá del control del c-LDL. El análisis agrupado de los ensayos IDEAL y TNT (18, 19), mostró que

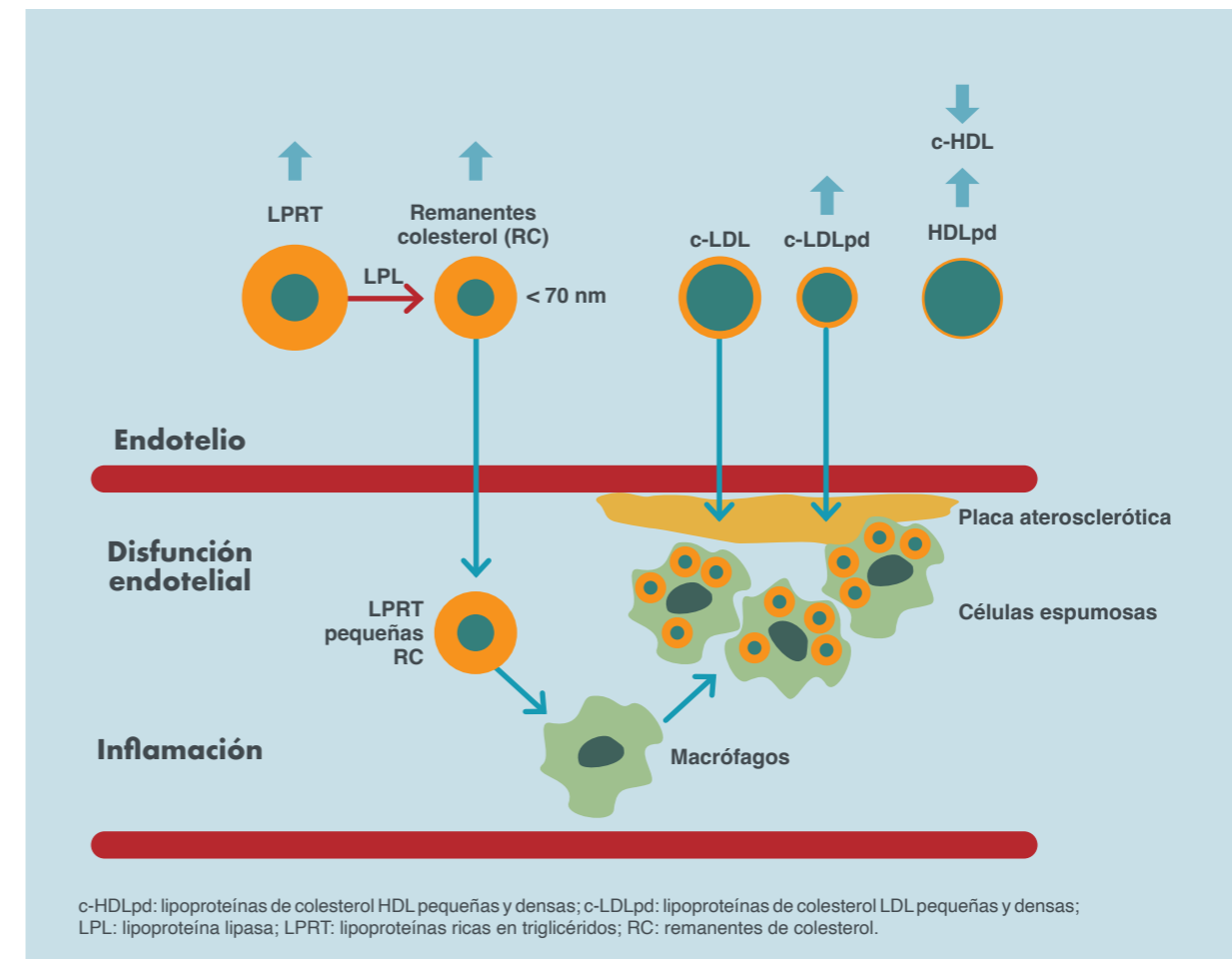
las concentraciones de triglicéridos ≥ 150 mg/dL estaban asociadas con un alto riesgo de eventos de EVA en pacientes tratados con estatinas. En los estudios MIRACL (20) y DL-OUTCOMES (21), las concentraciones de triglicéridos en ayunas al inicio del estudio, predijeron eventos isquémicos recurrentes en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con estatinas.

Los estudios genéticos muestran que, además del c-LDL y la lipoproteína (a) [Lp(a)], los remanentes de colesterol de LPRT que contienen ApoB son directamente causales de ateromatosis en la EVA. Finalmente, los recientes estudios de aleatorización mendeliana sugieren que las altas concentraciones de triglicéridos están asociadas con el riesgo de estenosis valvular aórtica (22, 23) y de aneurisma aórtico abdominal (24).

Papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en el desarrollo de aterosclerosis

En presencia de hipertrigliceridemia, el alto contenido de triglicéridos que llega al hígado, conlleva un aumento de LPRT, remanentes del colesterol, descensos del c-HDL y aumentos de partículas LDL pequeñas y densas (LDLpd) y Lp(a), todas ellas portadoras de ApoB que favorecen el inicio y progresión de la aterosclerosis al ser los factores causales más importantes (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos ateroescleróticos del aumento de TG sobre las LPRT



Elaboración propia.

El término LPRT incluye un conjunto heterogéneo de partículas que portan en su superficie ApoB, entre las que se encuentran los quilomicrones y sus restos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Estas partículas remanentes son ricas en triglicéridos, pero también contienen colesterol, que por acción de la lipoproteína lipasa (LPL), incrementa su contenido en ellas, mientras se reduce el de triglicéridos, apareciendo el denominado colesterol remanente, de un tamaño < 70 nm que contribuye a la aterosclerosis (25-27).

Enfoque clínico de la hipertrigliceridemia

La característica distintiva para identificar a los sujetos con LPRT aterogénicas es la hiperlipemia mixta (definida como colesterol total > 200 mg/dL y triglicéridos > 150 mg/dL). En este contexto, la hipertrigliceridemia (TG > 150 mg/dL) actúa como un marcador de LPRT aterogénicas y debe alertar a los médicos sobre la acumulación de LPRT, que aumenta el RV y el riesgo residual de origen lipídico.

El siguiente paso es el diagnóstico etiológico de la hipertrigliceridemia, descartando causas primarias o secundarias (Tabla 1).

Tabla 1. Causas primarias y secundarias de hipertrigliceridemias

I. Hipertrigliceridemias primarias	<ul style="list-style-type: none"> Síndromes de quilomicronemia familiar: <ul style="list-style-type: none"> Déficit familiar de lipoproteínlipasa Déficit familiar de apolipoproteína C2 Inhibidor familiar de la lipoproteínlipasa Déficit de apolipoproteína A5 Déficit familiar de LMF1 Déficit familiar de GPIHBP1 Hipertrigliceridemias multigénicas. Disbetalipoproteinemia Hiperlipemia familiar combinada
II. Causas exógenas de hipertrigliceridemias	<ul style="list-style-type: none"> Dieta rica en grasas saturadas o hidratos de carbono refinados (cereales azucarados, bollería, pasteles, galletas, dulces y bebidas azucaradas) Alcoholismo Diabetes Obesidad Obesidad abdominal Hipotiroidismo Infección por VIH Gestación Síndrome del ovario poliquístico Lupus y otras enfermedades autoinmunes Lipodistrofias Linfomas y gammapatías monoclonales Hepatitis Antirretrovirales Retinoides (tretinoína) Resinas Tiazidas Betabloqueantes Estrógenos Corticoides Interferón Tamoxifeno Raloxifeno Antipsicóticos (olanzapina, clozapina) Tacrolimus Ciclosporina L-asparaginasa.
III. Fenotipo de dislipemia aterogénica	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes Obesidad Obesidad abdominal Enfermedad renal crónica Síndrome del ovario poliquístico

La dislipemia aterogénica se caracteriza por un incremento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y descenso del c-HDL. Junto a estas dos alteraciones lipídicas, existe un aumento de las LPRT y de las lipoproteínas portadoras de ApoB, con predominio de partículas LDL pequeñas y densas (28). La ApoB, además del c-no-HDL, se considera una mejor medida del riesgo residual y constituye un objetivo terapéutico más preciso en la dislipemia aterogénica (29).

La dislipemia aterogénica se asocia con un mayor riesgo de isquemia miocárdica o enfermedad coronaria angiográfica silente en pacientes con DM2 y concentraciones de c-LDL < 130 mg/dL (30).

El metaanálisis de Anderson et al. (31), con 62.154 pacientes incluidos en 8 estudios, demostró que el c-no-HDL tenía mejor correlación con el RV que el c-LDL. Los sujetos que alcanzaban los objetivos terapéuticos de c-LDL pero no de c-no-HDL tenían un incremento de riesgo del 32 % en comparación con aquellos que conseguían ambos objetivos, correlacionándose con datos de otros metaanálisis (32).

Otro estudio puso de manifiesto que la progresión de la placa de ateroma estaba más estrechamente asociada con las concentraciones de c-no-HDL que con las de c-LDL. En este sentido, los niveles más bajos de c-no-HDL y TG mostraban una asociación significativa con la regresión de la placa a través de las diferentes categorías de RV (33).

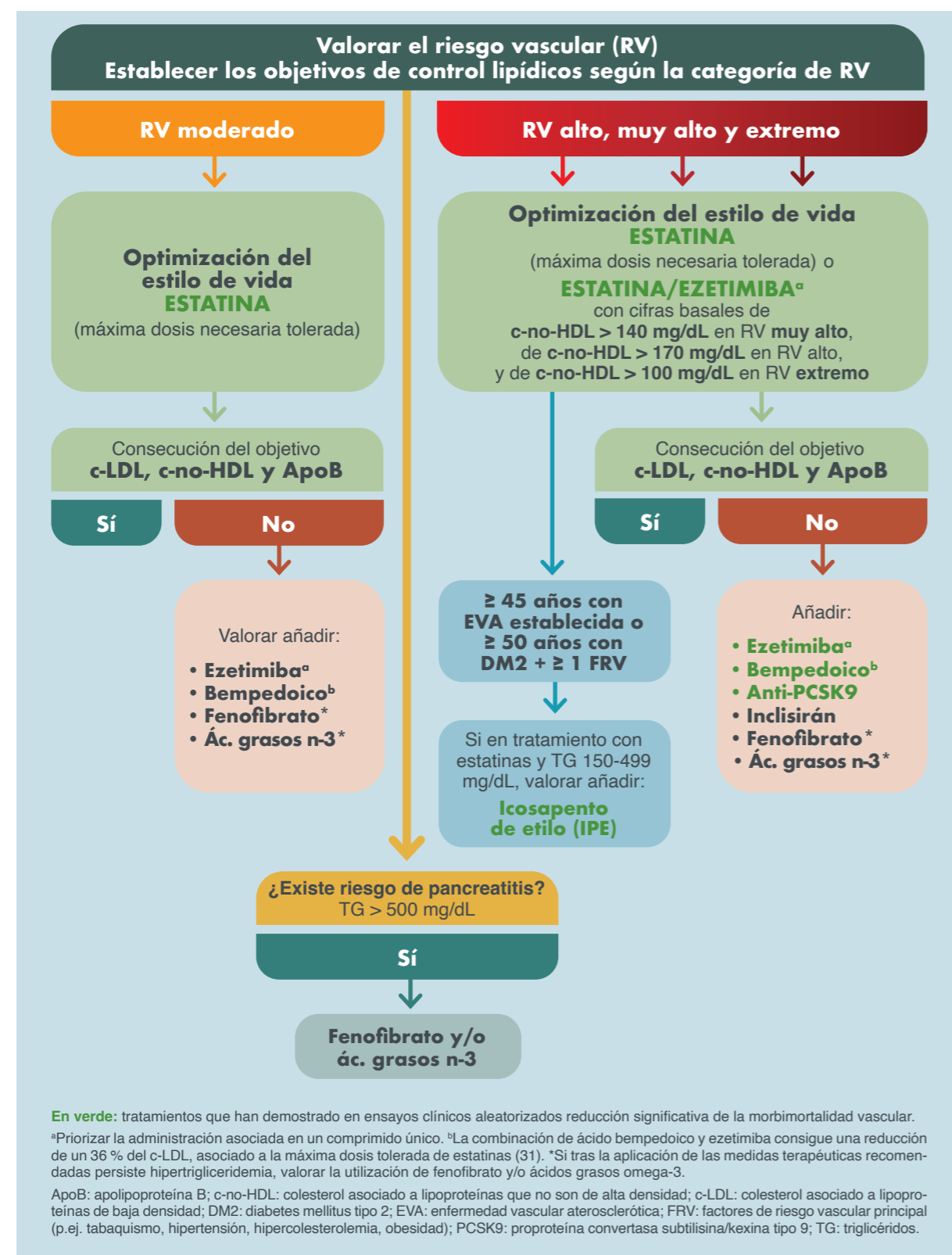
En el ámbito de la atención primaria, la recomendación es usar la determinación del c-no-HDL, debido a su bajo coste y utilidad clínica. Los objetivos de c-no-HDL son < 100 mg/dL para pacientes con RV alto, < 85 mg/dL para pacientes con RV muy alto y < 70 mg/dL en pacientes con RV extremo (34).

Tratamiento

Las intervenciones sobre el estilo de vida son la terapia de primera línea para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, con respecto al tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia, las guías ESC/EAS 2019 (34) y ESC/EAS 2025 (35) recomiendan el uso de estatinas como fármaco de elección para reducir el riesgo de EVA en pacientes con hipertrigliceridemia y RV alto, muy alto o extremo, en monoterapia o asociadas a ezetimiba hasta conseguir el objetivo de c-no-HDL.

Si a pesar de estar con el anterior tratamiento, persiste la hipertrigliceridemia (135-499 mg/dL [1,5-5,6 mmol/L]), se debe considerar añadir icosapento de etilo a dosis altas (2 g/12 h), en pacientes de alto/muy alto RV (EVA establecida y/o DM con al menos un factor de riesgo adicional) para reducir el riesgo de EVA (35, 36). Para los pacientes en prevención primaria y en pacientes con RV alto, se puede considerar añadir fenofibrato en combinación con estatinas en pacientes que cumplan el objetivo de c-LDL y tengan una concentración de TG > 200 mg/dL (34,37,38) (Figura 2).

Figura 2. Algoritmo de tratamiento hipolipemiante en hipertrigliceridemia



El fibrato más seguro para asociar a una estatina es el fenofibrato, su adición consigue un mayor efecto hipocolesterolemiante y el control del c-no-HDL, TG y c-HDL (37, 38). Se debe considerar volanesorsen (300 mg/

semana) en pacientes con hipertrigliceridemia grave (> 750 mg/dL) debido al síndrome de quilomicronemia familiar para reducir las concentraciones de triglicéridos y el riesgo de pancreatitis (35).

Mensajes clave

La hipertrigliceridemia se considera un factor de RV independiente de otros factores aterogénicos para el desarrollo de EVA.

La hipertrigliceridemia (TG > 150 m/dL), actúa como un marcador de LPRT aterogénicas y debe alertar a los médicos sobre la acumulación de LPRT que aumenta el riesgo vascular y el riesgo residual de origen lipídico.

Las LPRT y sus remanentes que contienen ApoB están causalmente asociadas con EVA y la mortalidad por todas las causas.

La dislipemia aterogénica y la dislipemia mixta tiene una gran importancia al estar asociadas a diferentes patologías que en la población general son muy prevalentes y tienen un RV alto, como el sobrepeso, la obesidad, la DM2, el síndrome metabólico, la hiperlipemia familiar combinada y la ERC.

Cuando los TG están elevados, se dificulta la cuantificación de c-LDL y se debe calcular el c-no-HDL, que se emplea como objetivo de control lipídico.

Los objetivos de c-no-HDL son < 100 mg/dL para pacientes con RV alto, < 85 mg/dL para pacientes con RV muy alto, < 70 mg/dL para pacientes con RV extremo.

Los cambios del estilo de vida, una dieta tipo mediterránea evitando el alcoholismo y con las calorías adecuadas para el control del peso, la práctica regular de ejercicio físico y la supresión del hábito de fumar son muy eficaces y el primer paso en el abordaje de la hipertrigliceridemia.

Las estatinas son los fármacos de elección para reducir el riesgo de EVA en pacientes con hipertrigliceridemia y RV alto, muy alto o extremo, en monoterapia o asociadas a ezetimiba, hasta conseguir el objetivo de c-no-HDL.

En ocasiones, es necesario asociar fibratos a las estatinas en dislipemia mixta y dislipemia aterogénica cuando no logramos alcanzar el objetivo de c-no-HDL, e icosapento de etilo en situaciones de RV alto y muy alto.

Bibliografía

- Boullart ACI, de Graaf J, Stalenhoef AF. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. *Biochimica Biophys Acta*. 2012; 1821(5):867-875. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2011.10.002>.
- Farnier M, Zeller M, Masson D, Cottin Y. Triglycerides and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: An update. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021; 114(2):132-139. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.11.006>. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33546998.
- Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2023; 44:1432-45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac822>.
- Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, et al. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81:136-52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.019>.
- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384(9943):626-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61177-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61177-6).
- Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res*. 2016; 118(4):547-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCRES-AHA.115.306249>.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007; 298(3):299-308. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.299>.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115(4):450-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793>.
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridaemia not eligible for statin therapy according to European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society guidelines: a contemporary population-based study. *Eur Heart J*. 2018; 39(7):610-619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx659>.
- Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009; 302(18):1993-2000. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1619>.
- Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem*. 2016; 62(4):593-604. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.253757>.
- Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013; 34(24):1826-33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs431>.
- Lawler PR, Kotri G, Koh M, Goodman SG, Farkouh ME, Lee DS, et al. Riesgo real de resultados cardiovasculares asociados con hipertrigliceridemia entre personas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y posible elegibilidad para terapias emergentes. *Corazón Eur J*. 2020; 41(1):86-94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz767>.
- Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(2):366-371. <https://doi.org/10.1111/dom.13537>.
- Toth PP, Granowitz C, Hull M, Liassou D, Anderson A, Philip S. High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource use: a real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(15):e008740. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008740>.
- Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation*. 2001; 104(25):3046-51. <https://doi.org/10.1161/hc5001.100624>.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(7):724-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.038>.
- Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJ, et al; Steering Committees of IDEAL and TNT Trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the treating to new targets and incremental decrease in end-points through aggressive lipid lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009; 104(4):459-63. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.008>.
- Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation*. 2018; 138(8):770-781. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032318>.
- Schwartz GG, Abt M, Bao W, DeMicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(21):2267-75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.544>.
- Elshazly MB, Mani P, Nissen S, Brennan DM, Clark D, Martin S, et al. Remnant cholesterol, coronary atheroma progression and clinical events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(10):1091-1100. <https://doi.org/10.1177/2047487319887578>.
- Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2020; 41(24):2288-2299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa172>.
- Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Bidel Z, Dehghan A, Canoy D, Hassaine A, et al. Plasma lipids and risk of aortic valve stenosis: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J*. 2020; 41(40):3913-3920. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa070>.
- Klarin D, Damrauer SM, Cho K, Sun YV, Teslovich TM, Honerlaw J, et al; Global Lipids Genetics Consortium; Myocardial Infarction Genetics (MIGen) Consortium; Geisinger-Regeneron DiscovEHR Collaboration; VA Million Veteran Program; Concato J, Gaziano JM, O'Donnell CJ, Tsao PS, Kathiresan S, Rader DJ, et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nat Genet*. 2018; 50(11):1514-1523. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0222-9>.
- Basu D, Bornfeldt KE. Hipertrigliceridemia y aterosclerosis: uso de la investigación humana para guiar los estudios mecanicistas en modelos animales. *Endocrinol frontal (Lausana)*. 2020; 11:504.
- Duran EK, Pradhan AD. Restos de lipoproteínas ricas en triglicéridos y enfermedades cardiovasculares. *Clínica Química*. 2021; 67:183-96.
- Farnier M, Zeller M, Masson D y Cottin Y. Triglicéridos y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica: una actualización. *Arco Cardiovascular Dis*. 2021; 114:132-9.
- Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millán J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007; 7(1):39-58. <https://doi.org/10.2165/00129784-200707010-00004>.
- Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al. Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica Sociedad Española de Aterosclerosis. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clin Investig Arterioscler*. 2016; 28(6):265-70. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.05.002>.
- Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0415-4>.
- Andersson C, Lyass A, Vasani RS, Massaro JM, d'Agostino RB, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 2014; 168(6):878-83. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.08.007>.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, La-Rosa 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(12):1302-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.366>.
- Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(11):2220-8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307601>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020; 41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoğlu 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. *Eur Heart J*. 2025; 46(42):4359-4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380(1):11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
- Brea A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, González-Santos P, et al; Foro de la Dislipemia Aterogénica. Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Resumen ejecutivo. *Clin Investig Arterioscler*. 2016; 30(4):188-92. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.06.001>.
- Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA. Atherogenic dyslipidaemia 2019. Consensus document of the atherogenic dyslipidaemia group of the Spanish Atherosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler*. 2020; 32(3):120-125. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004>.

Paciente con enfermedad renal crónica

Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o con enfermedad renal terminal se enfrentan a un riesgo elevado de padecer episodios de enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) debido a la naturaleza aterogénica de su perfil lipídico asociado con la disfunción renal (1).

La relación entre la reducción de la tasa de filtración glomerular estimado (TFGe) y/o el aumento de la albuminuria y el RV se clasifica y se mantiene válida incluso en el contexto de insuficiencia renal temprana (2). Por otro lado, los factores de riesgo tradicionales y modificables como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la obesidad y la dislipidemia contribuyen al elevado riesgo de sufrir prematuramente episodios de EVA de los pacientes con ERC en las etapas 3-4 (3).

A diferencia de otras poblaciones con dislipidemia, la desregulación de varias enzimas involucradas en el metabolismo de los lípidos exacerba aún más la dislipidemia en estos pacientes (4). Las claves para la reducción del RV en estos pacientes son reducir el número y modificar la composición de las partículas de lipoproteínas aterogénicas portadoras de colesterol. Las estatinas tienen un papel importante en la prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con ERC no hemodializados.

Características de la dislipidemia en la ERC

Los pacientes con ERC padecen dislipidemia incluso durante las primeras etapas de la disfunción renal y las alteraciones lipídicas favorecen el deterioro de la función renal. La dislipidemia en la ERC se caracteriza por tener concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), hipertrigliceridemia, y concentraciones normales

o discretamente elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), con una mayor proporción de partículas de c-LDL pequeñas y densas (LDLpd), y lipoproteína(a) [Lp(a)] aumentada, así como otros cambios en la composición de las lipoproteínas (5,6) (Tabla 1). Estas modificaciones están relacionadas con el grado de afectación renal, con la etiología primaria de la ERC, con la presencia de síndrome nefrótico y con la técnica de diálisis empleada como tratamiento sustitutivo renal (7).

Tabla 1. Principales alteraciones lipídicas en la ERC

c-LDL normal o discretamente elevado
c-HDL bajo
Triglicéridos elevados
Partículas de LDL pequeñas y densas aumentadas
Modificación de lipoproteínas ricas en triglicéridos
Alteración de la composición y funcionalidad de las partículas de HDL
Lipoproteína(a) aumentada

Reducir las concentraciones de c-LDL constituye una estrategia importante para reducir el RV en la población general, así como en pacientes con ERC (8). Sin embargo, es importante tener en cuenta que las concentraciones de c-LDL y colesterol total no aumentan drásticamente entre los pacientes con ERC (9,10) y lo que sucede es un importante cambio estructural en el c-LDL, con predominio de partículas LDLpd, que debido a su mayor capacidad para penetrar la íntima arterial y a una mayor susceptibilidad a la oxidación, son más aterogénicas que las otras subfracciones de LDL (11).

El c-HDL está involucrado en el proceso de transporte inverso de colesterol para eliminar el exceso de partículas de colesterol del tejido periférico (8,9). En múltiples aspectos bajo condiciones urémicas, la síntesis y maduración de las partículas HDL es defectuosa, desordenada y disfuncional, lo que contribuye a una disminución del transporte reverso del colesterol, de la función antioxidante y antiinflamatoria (12,13).

La hipertrigliceridemia es una de las características más comunes y precoces de la dislipidemia en pacientes con ERC. La elevación de las concentraciones de triglicéridos en plasma se

atribuye principalmente al catabolismo retardado de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRT). Los mecanismos que explican la participación de las LPTR en la aterosclerosis son la generación de cambios proaterogénicos en lipoproteínas HDL y LDL, la acumulación de LPTR en el plasma y su paso al espacio subendotelial donde causan disfunción e inflamación de la pared vascular. Además, la acumulación plasmática de LPTR causa hiperviscosidad y un estado procoagulante (14).

Los niveles elevados de Lp(a) se asocian a un incremento del RV, tanto en los estadios G3 a G5 de la ERC como en la fase terminal, probablemente debido a la disminución de su catabolismo renal. Esta elevación está influenciada por el grado de albuminuria y no tanto por la etiología de la ERC, revirtiendo parcialmente cuando el paciente recibe un trasplante renal (15).

Objetivos de control lipídico

Diferentes estudios demostraron el importante beneficio debido a la disminución de las concentraciones de c-LDL en este grupo de pacientes (16). Sin embargo, el beneficio del tratamiento hipolipemiente no es similar en los diferentes estadios de la ERC, siendo el impacto del beneficio mucho mayor en las etapas iniciales y controvertido en los estadios finales con requerimiento de diálisis (17).

Las guías ESC/EAS 2019 (18) y 2025 (19) para el tratamiento de las dislipidemias muestran que los pacientes con ERC tienen un RV alto o muy alto, y los objetivos lipídicos varían según las categorías de RV y de ERC:

- **RV alto:** ERC moderada estadio G3 (TFGe 30 - 59 mL/min/1,73 m²). Objetivo primario: c-LDL < 70 mg/dL y una reducción ≥ 50 % desde el nivel basal. Objetivos secundarios: c-no-HDL < 100 mg/dL; ApoB < 80 mg/dL.
- **RV muy alto:** ERC grave estadios G4 - G5 (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) no dependientes de diálisis: Objetivo primario: c-LDL < 55 mg/dL y una reducción ≥ 50 % desde el nivel basal. Objetivos secundarios: c-no-HDL < 85 mg/dL; ApoB < 65 mg/dL.
- La **albuminuria** se considera lesión de órgano diana.

En pacientes en hemodiálisis, las guías no recomiendan ningún objetivo específico debido a que la evidencia no es concluyente.

No existe una recomendación específica sobre los objetivos a alcanzar para los triglicéridos, por lo que se sigue el valor similar al resto de personas sin ERC (20). Puesto que la hipertrigliceridemia es un marcador clínico del aumento de LPRT y remanentes de colesterol, los mejores objetivos de control lipídicos son el c-no-HDL o la ApoB. También se pueden utilizar los objetivos de colesterol remanente (colesterol total - c-HDL - c-LDL) < 30 mg/dL con ayuno o < 35 mg/dL sin ayuno.

Tratamiento

La reducción del c-LDL ha demostrado reducir los episodios vasculares en pacientes con ERC que no están en diálisis (21, 22). Se recomienda el uso de estatinas o la combinación de estatinas con ezetimiba en pacientes con ERC en estadios G3, G4 y G5 no dependientes de diálisis (18, 19).

La EVA es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC. El riesgo de desarrollar EVA aumenta a medida que la función renal disminuye, siendo el riesgo aproximadamente el doble o el triple en los estadios G3 a G4 (23). Un metaanálisis mostró que las estatinas reducen en un 20 % el riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares graves en personas con ERC que no requieren diálisis. Las estatinas también resultan efectivas en pacientes sin EVA establecida, disminuyendo el riesgo de infarto agudo de miocardio en casi un 50 % (24).

Los resultados del estudio SHARP y de análisis post hoc de subgrupos de pacientes con ERC permiten seleccionar a las estatinas como primera línea de tratamiento para lograr las metas propuestas, ya sea en monoterapia o combinadas con ezetimiba (25).

Si no se alcanza el objetivo de c-LDL con la dosis máxima de estatina tolerada y ezetimiba o con intolerancia a las estatinas en pacientes con ERC con RV alto en estadios G2 y G3, podría utilizarse un inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCKS9) o inclisiran, observándose resultados similares a los que presentan los pacientes sin ERC en la reducción de concentraciones de c-LDL (26, 27). También puede considerarse el uso de ácido bempedoico, solo (28) o asociado a estatinas (29), en pacientes con TFG ≥ 30 mL/min/1,73 m² (30).

Paciente con enfermedad renal crónica

En pacientes con ERC (especialmente en estadios G4 a G5), algunas estatinas y otros fármacos pueden requerir ajuste de dosis (Tabla 2). Las estatinas más adecuadas son aquellas que tienen una menor excreción renal y eliminación hepática: atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina. La atorvastatina se puede administrar hasta 80 mg/día independientemente del estadio de ERC (31, 32, 33). Se sugiere titulación progresiva y evaluar tolerancia. Agregar ezetimiba 10 mg/día a dosis moderadas de estatinas puede ser útil en quienes no toleren dosis altas, ya que esta no requiere ajuste renal y presenta beneficios adicionales en cuanto a la reducción del RV (25).

Se ha demostrado el beneficio del tratamiento con estatinas y de la combinación de estatinas con ezetimiba, para reducir el riesgo de presentar complicaciones vasculares en los pacientes con ERC en estadios G3 a G5 no dependiente de diálisis (20), al igual que un subestudio del FOURIER con evolocumab (34). Sin embargo, el beneficio de la reducción de c-LDL con el tratamiento hipolipemiante no se ha demostrado en los pacientes en diálisis (35).

En caso de hipertrigliceridemia grave, se pueden utilizar ácidos grasos omega-3 a dosis de 2 g/12 h. Si se utilizan los ácidos grasos omega-3, no precisan ningún ajuste de la dosis en caso de ERC (36). Estos pueden ser utilizados en caso de hipertrigliceridemia o dislipidemia mixta, bien en monoterapia o bien asociados con estatinas, y pueden ser una alternativa a la utilización de fibratos. Se debe extremar la cautela con el uso de fibratos, vigilando la función renal y las posibles interacciones farmacológicas. Se puede recomendar el uso de gemfibrozilo a dosis de hasta 600 mg/día siempre que el TFGe no sea inferior a 30 mL/min/1,73 m², pero está contraindicado asociarlo a estatinas. La utilización de fenofibrato en pacientes con ERC se reserva a casos seleccionados, en pacientes con dislipidemia aterogénica, en monoterapia o en asociación a estatinas, requiere ajuste de dosis y una supervisión estrecha de la función renal del paciente (18,19).

Tabla 2. Dosis de fármacos orales hipolipemiantes en la enfermedad renal crónica

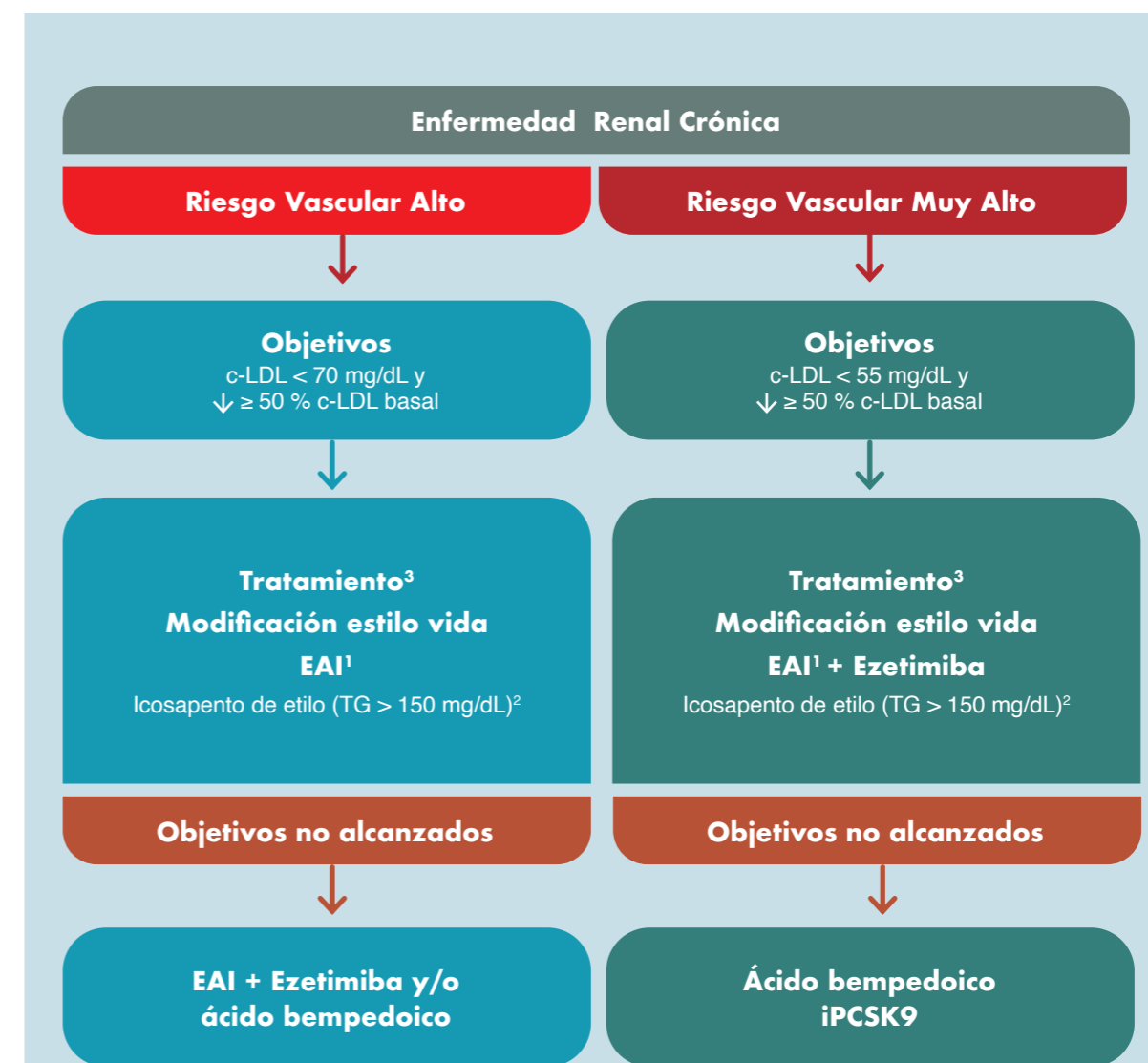
Fármacos orales hipolipemiantes	Estadio de la enfermedad renal crónica		
	G1-G2	G3	G4-G5
Atorvastatina	10-80 mg	10-80 mg	10-80
Fluvastatina	20-80 mg	20-80 mg	20-40 mg
Pravastatina	10-40 mg	10-40 mg	10-20 mg
Rosuvastatina	5-40 mg	5-20 mg	5-10 mg
Simvastatina	5-40 mg	5-40 mg	5-20 mg
Pitavastatina	1-4 mg	1-4 mg	1-2 mg
Ezetimiba	10 mg	10 mg	10 mg
Fenofibrato	96 mg	48 mg	Evitar
Gemfibrozilo	1200 mg	600 mg	Evitar
Omega-3	2-4 g	2-4 g	2-4 g

Dosis de estatinas y otros hipolipemiantes en la enfermedad renal crónica de acuerdo a su estadio. Modificado de: Molitch y Tannok según guía europea y AEMPS (33).

En conclusión, la aproximación del tratamiento hipolipemiante en los pacientes con ERC en estadios G3 a G5 no dependientes de diálisis debería ser similar a la de otros pacientes con RV alto o muy alto, de forma individualizada según el estadio de ERC, siguiendo la máxima de “cuanto antes mejor”, empleando el tratamiento

hipolipemiante solo o en combinación, en función de las necesidades individuales de cada paciente (Figura 1). En cambio, las guías recomiendan en pacientes en diálisis no comenzar el tratamiento con estatinas o estatina/ezetimiba, pero continuar con el tratamiento si ya lo tomaban en el momento de iniciar la diálisis (18, 19).

Figura 1. Algoritmo simplificado de tratamiento de la dislipidemia en la ERC



¹En pacientes intolerantes a las estatinas, considere la terapia con ezetimiba o ácido bempedoico y ezetimiba y que, en caso de no alcanzar los objetivos, se pueden asociar a terapia con iPCSK9 o inclisiran.

²Si los TG > 150 mg/dL y el c-LDL está entre 40-100 mg/dL, en pacientes de alto/muy alto RV (EVA establecida y/o DM con al menos un factor de riesgo adicional), se puede considerar el icosapento de etilo (2 g/12 h). En la dislipidemia aterogénica se puede considerar fenofibrato añadido a EAI y/o ezetimiba para lograr los objetivos de c-no-HDL en pacientes con TFGe > 50 mL/min/1,73 m², con monitorización estrecha de la función renal.

³Se debe monitorizar el tratamiento mediante la determinación del perfil lipídico y la parathormona (PTH), perfil hepático y renal, creatinina y TFGe a los 3 meses de iniciar el tratamiento. Determinar la CK si mialgias. Cuando el paciente esté controlado determinaciones analíticas a los 6-12 meses.

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EAI: estatina de alta intensidad (atorvastatina 40-80 mg/día, rosuvastatina 20-40 mg/día); ERC: enfermedad renal crónica; iPCSK9: anticuerpo monoclonal inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; TG: triglicéridos.

Elaboración propia a partir de referencias 18 y 19.

Mensajes clave

La gestión global del RV es una prioridad en los pacientes con ERC en todas las etapas.

La dislipidemia en la ERC se caracteriza por concentraciones plasmáticas de c-LDL normales o discretamente elevadas, c-HDL bajas, hipertrigliceridemia, mayor proporción de partículas de c-LDL pequeñas y densas y Lp(a) aumentada, así como otros cambios en la composición de las lipoproteínas.

Se considera que los pacientes con ERC en estadio 3 tienen un RV alto y los pacientes con ERC en estadio 4-5 o en diálisis tienen un RV muy alto.

En pacientes con ERC no dializados, el objetivo de la terapia es c-LDL < 70 mg/dL en pacientes con RV alto y < 55 mg/dL en pacientes con RV muy alto.

Se recomiendan el uso de estatinas o asociación de estatinas/ezetimiba en pacientes con ERC que no estén en diálisis

Las estatinas más adecuadas son aquellas que tienen una menor excreción renal: atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina.

Las guías recomiendan no comenzar el tratamiento con estatinas o estatina/ezetimiba en pacientes en diálisis, pero continuar con el tratamiento si ya lo tomaban en el momento de iniciar la diálisis.

Bibliografía

- Zuzda K, Grycuk W, Małyszko J, Małyszko J. Kidney and lipids: novel potential therapeutic targets for dyslipidemia in kidney disease? *Expert Opin Ther Targets*. 2022; 26(11):995-1009. <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2161887>.
- Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int*. 2006; 70(1):26-33. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000417>.
- Gregg LP, Hedayati SS. Management of traditional cardiovascular risk factors in CKD: What Are the Data? *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(5):728-744. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.007>.
- Baek J, He C, Afshinnia F, Michailidis G, Pennathur S. Lipidomic approaches to dissect dysregulated lipid metabolism in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18(1):38-55. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00488-2>.
- Chan DT, Dogra GK, Irish AB, Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, et al. Chronic kidney disease delays VLDL-apoB-100 particle catabolism: potential role of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res*. 2009; 50(12):2524-31. <https://doi.org/10.1194/jlr.P900003-JLR200>.
- Chu M, Wang AY, Chan IH, Chui SH, Lam CW. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. *Br J Biomed Sci*. 2012; 69(3):99-102. PMID: 23057155.
- Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5:41-8. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010041>.
- Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18(1):29-40. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9402-z>.
- Visconti L, Benvenga S, Lacquaniti A, Cernaro V, Bruzese A, Conti G, et al. Lipid disorders in patients with renal failure: Role in cardiovascular events and progression of chronic kidney disease. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016; 6:8-14. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.08.002>.
- Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Matana J. Cholesterol Metabolism in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(6):1071-82. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.028>.
- Qiao YN, Zou YL, Guo SD. Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis. *Front Physiol*. 2022; 13:931931. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.931931>.
- Kronenberg F. HDL in CKD-the devil is in the detail. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29(5):1356-1371. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017070798>.
- Yamamoto S, Yancey PG, Ikizler TA, Jerome WG, Kaseda R, Cox B, et al. Dysfunctional high-density lipoprotein in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(23):2372-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.013>.
- Castillo-Núñez Y, Morales-Villegas E, Aguilar-Salinas CA. Triglyceride-rich lipoproteins: their role in atherosclerosis. *Rev Invest Clin*. 2022; 74(2):061-070. <https://doi.org/10.24875/RIC.21000416>.
- Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, Sechi G, Catena C, Falletti E, et al. Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med*. 1998; 129(6):457-61. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00006>.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382(9889):339-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4).
- Colantonio LD, Baber U, Banach M, Tanner RM, Warnock DG, Gutiérrez OM, et al. Contrasting cholesterol management guidelines for adults with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(5):1173-80. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040400>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020; 41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lenep JE, Tokgozlu 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. *Eur Heart J*. 2025; 46(42):4359-4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
- Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, Bigazzi R, Cernaro V, Del Vecchio L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2020; 33(3):417-430. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00707-2>.
- Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(12):CD006254. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006254.pub2>.
- Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res*. 2013; 72:35-44. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.03.007>.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation*. 2021; 143(11):1157-1172. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DD, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Sao Paulo Med J*. 2014; 132(5):314-5. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.20141325T1>.

25. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9784):2181-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3).
26. Quiroga B, Ramos PM, Chiva VÁ. Efficacy and safety of the PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Nefrol*. 2020; 40:499-505. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.004>.
27. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(1):77-89. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.021>.
28. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J*. 2021; 235:104-112. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060>.
29. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(18):1780-1788. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>.
30. 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. *N Engl J Med*. 2023; 388(15):1353-1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.
31. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid-lowering agents for concurrent cardiovascular and chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(16):2007-2017. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1649394>.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024; 105(4):S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
33. Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, Pintó X, Cases A. Enfermedad renal crónica y dislipidemia [Chronic kidney disease and dyslipidaemia]. *Clin Investig Arterioscler*. 2017 Jan-Feb;29(1):22-35. Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2016.07.004. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27863896.
34. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(23):2961-2970. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>.
35. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360(14):1395-407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>.
36. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5:41-8. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010041>.

Tratamiento hipolipemiante en el paciente anciano

Introducción

La prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) aumenta con la edad, siendo del 19,6 % y 28,6 % en mujeres y hombres, respectivamente, en la franja etaria de 60 a 79 años, e incrementándose hasta el 32,8 % y el 39,6 % en mujeres y hombres, respectivamente, en mayores de 80 años. La edad por sí misma es un factor que incrementa el riesgo vascular (RV) en la población general, pero especialmente en aquellos individuos con antecedentes de EVA (1).

Un estudio observacional realizado en la Comunidad de Madrid con población nonagenaria (59.423 sujetos), mostró que más de la cuarta parte de esta población estaba en tratamiento con estatinas, un 48,1 % en individuos con antecedentes de EVA, y más del 20 % en prevención primaria. La eficacia de este tratamiento en prevención primaria es motivo de debate especialmente en los individuos con una esperanza corta de vida (2). Otro estudio realizado con población sueca mostró que el 35 % de las personas mayores de 75 años estaban en tratamiento con estatinas, pero se recibía tratamiento con menor frecuencia por encima de los 85 años, y se recomendaba para las mujeres un tratamiento de menor intensidad hipolipemiante (3). Los valores elevados del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y del colesterol unido a lipoproteínas

que no son de alta densidad (c-no-HDL) son predictivos de mayor RV en personas mayores de 75 años, y deberían ser controlados para reducir la morbimortalidad vascular (4).

¿Cuándo comenzar a tratar a individuos de más de 75 años?

En la población con edad avanzada, el beneficio potencial del tratamiento hipolipemiante es proporcional a su riesgo absoluto de EVA. Cualquier decisión al respecto debe comenzar con una evaluación integral del RV, para que, en base a su determinación, escoger la terapia más adecuada para sus características individuales. La categorización del RV es similar a la que se considera para otras franjas etarias (ver capítulo 1). En los individuos entre 70 y 89 años que no estén incluidos de forma directa en una categoría determinada de RV (pacientes con EVA, diabetes [DM], enfermedad renal crónica [ERC], hipercolesterolemia familiar), las guías de prevención vascular recomiendan el cálculo del RV por un método como el SCORE2-OP (*Older Persons*), que además de la edad, considera como variables para la determinación del RV, la presión arterial sistólica, sexo, presencia o no de hábito tabáquico y la concentración plasmática del c-no-HDL (5) (Figura 1).

Tratamiento hipolipemiante en el paciente anciano

Figura 1. Tabla SCORE2-OP (Older Persons) para el cálculo del RV mortal y no mortal en países de bajo RV (5)

SCORE2 y SCORE2-OP		Riesgo a 10 años de eventos CV (fatales y no fatales) en poblaciones de bajo riesgo CV		Riesgo bajo < 2 % Riesgo moderado ≥ 2 % y < 10 % Riesgo alto ≥ 10 % y < 20 % Riesgo muy alto ≥ 20 %	
		Mujeres		Hombres	
		No fumadoras	Fumadoras	No fumadores	Fumadoras
Presión arterial sistólica (mmHg)	SCORE2-OP	Colesterol no HDL		Colesterol no HDL	
		3,0-3,9	4,0-4,9	3,0-3,9	4,0-4,9
		150	200	150	200
		250	250	250	250
160-179		28	29	29	35
140-159		26	27	28	33
120-139		24	25	26	30
100-119		23	24	25	28
160-179		20	21	22	23
140-159		18	19	20	21
120-139		16	17	18	19
100-119		15	15	16	17
160-179		15	15	16	17
140-159		13	13	14	15
120-139		11	11	12	13
100-119		9	10	10	11
160-179		10	11	12	12
140-159		9	9	10	10
120-139		7	7	8	8
100-119		6	6	6	7

Existen evidencias que sustentan la recomendación del empleo de tratamiento hipolipemiante en individuos de edad avanzada (6), principalmente en los individuos con RV muy alto, que incluye a las personas con:

- Antecedentes de EVA
- DM con lesión de órgano diana o con ≥ 3 factores principales de RV
- ERC grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²)
- SCORE2-OP ≥ 20 %
- Hipercolesterolemia familiar con al menos un factor principal de RV

En estos individuos y en aquellos con RV extremo (individuos con EVA en varios lechos vasculares u otros con eventos vasculares recurrentes mientras están en tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas), está establecido un beneficio en la reducción de la morbimortalidad vascular, y la edad no es un factor limitante en ausencia de limitada funcionalidad o corta expectativa de vida,

para recibir tratamiento hipolipemiante (7). Estos pacientes deben comenzar el tratamiento que permita conseguir los objetivos que marcan las guías de práctica clínica, después de considerar la fragilidad del paciente, los posibles efectos adversos derivados en muchas ocasiones de la polimedicación de estos individuos, y las preferencias del paciente (4,8).

La eficacia y seguridad del tratamiento hipolipemiante a través de la reducción del c-LDL ha sido estudiada en una revisión sistemática y metaanálisis, mostrando que en individuos mayores de 75 años se redujo un 26 % la morbimortalidad vascular por cada disminución de 1 mmol/L (38,7 mg/dL) del c-LDL (RR 0,74 [IC 95 %: 0,61-0,89]), reducción mayor que la que presentan personas más jóvenes (RR 0,85 [IC 95 %: 0,78-0,92]) (9). En sujetos con antecedentes de síndrome coronario agudo, un análisis secundario del estudio IMPROVE-IT mostró el beneficio del tratamiento combinado de estatina y ezetimiba para reducir el RV, en comparación con

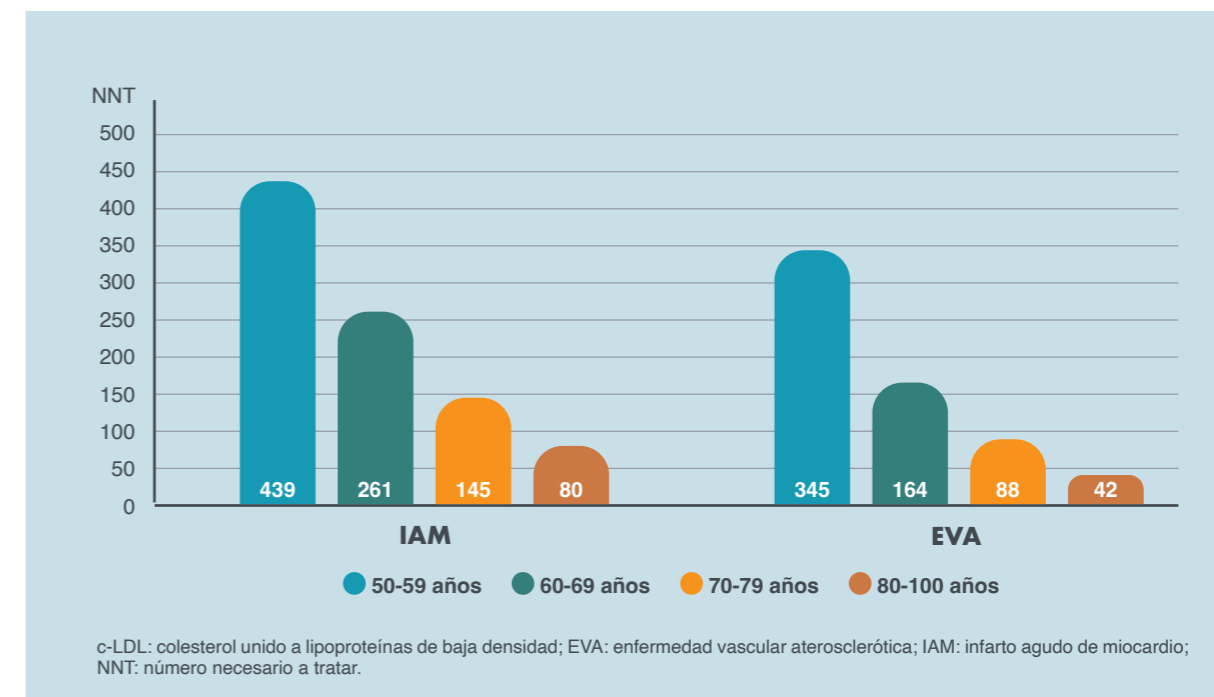
monoterapia estatínica, pero con mayor reducción del riesgo absoluto en los pacientes de más de 75 años que recibieron la terapia combinada (10). El análisis post-hoc del ensayo RACING, realizado en individuos con antecedentes de EVA, mostraba que el tratamiento combinado de estatinas de intensidad moderada y ezetimiba aportaba un beneficio vascular semejante al conseguido con estatinas de alta intensidad, pero con una menor discontinuidad por intolerancia, apreciable en individuos de más de 75 años (2,3 % frente a 7,2 %) (11).

El empleo de tratamiento hipolipemiante en personas > 75 años en prevención primaria tiene un menor nivel de evidencia (12). No obstante, el seguimiento retrospectivo de una cohorte norteamericana, con un promedio de edad superior a 80 años, encontró una menor mortalidad total y vascular en individuos en prevención primaria

tratados con estatinas (13). El uso de ezetimiba también fue valorado en monoterapia en individuos con más de 75 años en prevención primaria con c-LDL elevado, mostrando frente a placebo que reducía de forma significativa la morbimortalidad vascular (combinación de muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular) (HR 0,66; IC 95 %, 0,50-0,86) (14).

Un estudio danés observacional prospectivo investigó el número de individuos que había que tratar en prevención primaria en cada franja etaria para prevenir episodios de EVA por cada reducción de 1 mmol/L del c-LDL durante 5 años, y mostró que el NNT estimado se reducía en pacientes con mayor edad (NNT de 42 en participantes de 80 a 100 años, frente a un NNT de 345 en los de 50 a 59 años), encontrando resultados similares para el infarto agudo de miocardio (Figura 2) (15).

Figura 2. NNT para evitar un episodio de IAM o EVA en prevención primaria por cada reducción de 1 mmol/L (38,7 mg/dL) del c-LDL durante 5 años según grupos etarios (15)



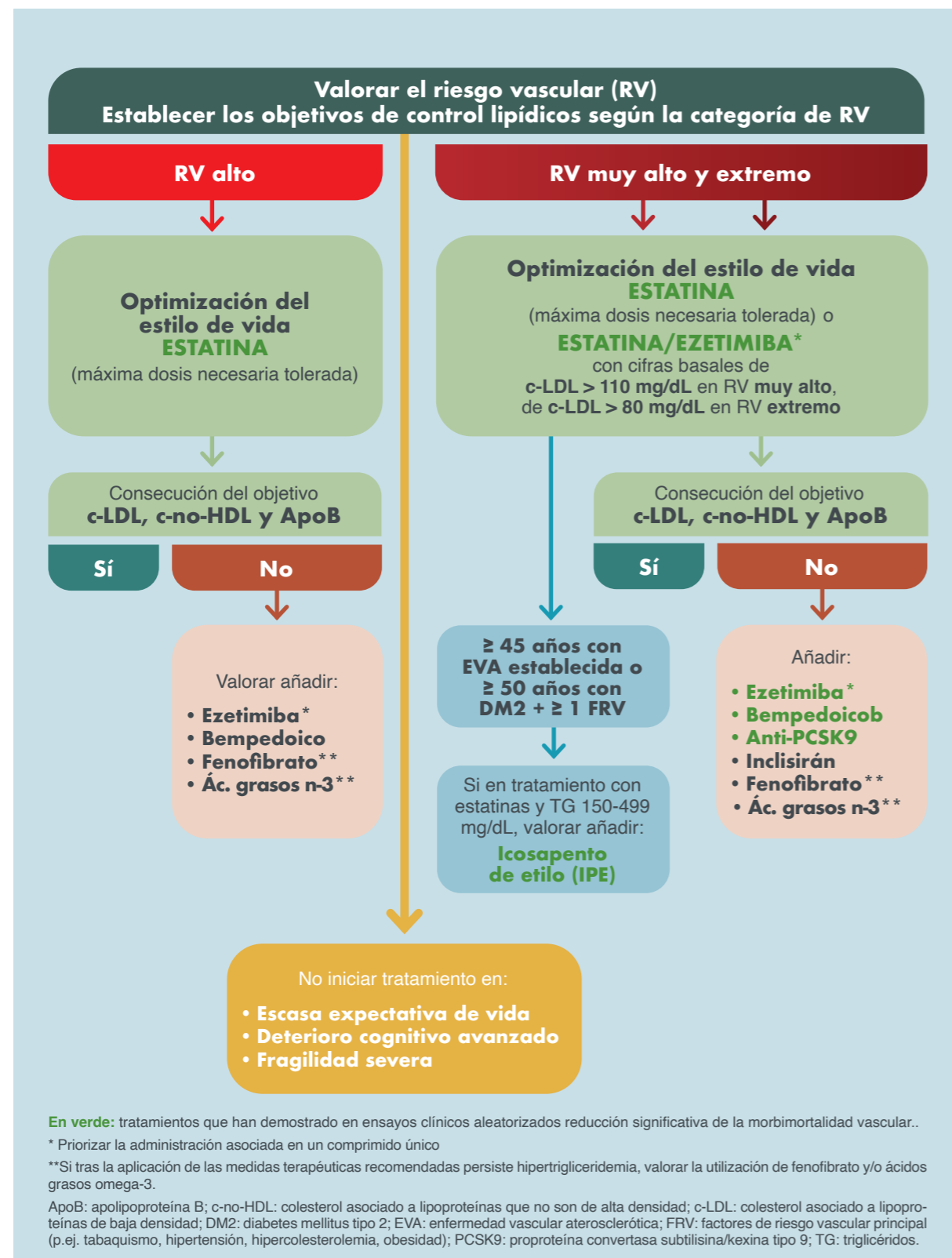
Modificado de: Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. Lancet. 2020; 396(10263):1644-1652.

En la figura 3, se propone un algoritmo de inicio de tratamiento hipolipemiante en pacientes de edad avanzada (4,8). Tras la categorización del RV, en pacientes con RV muy alto o extremo, ausencia de factores limitantes y con una adecuada funcionalidad, se recomienda el empleo de terapia combinada (estatina y ezetimiba) en el supuesto

de que el c-LDL basal esté lejano al objetivo de control, y no sea previsible que se alcance con estatina en monoterapia (8). En pacientes de menor RV, el tratamiento se debe individualizar.

Tratamiento hipolipemiante en el paciente anciano

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de inicio de tratamiento hipolipemiante en pacientes de edad avanzada (4,8)



Elaboración propia a partir de referencias 4 y 8

¿Cuándo deprescribir la medicación hipolipemiante en personas mayores de 75 años?

En los individuos mayores de 75 años con una expectativa corta de vida, funcionalidad limitada o deterioro cognitivo avanzado, se debe plantear la discontinuidad de tratamiento hipolipemiante. En estas personas, la prevención vascular ya no ocupa un lugar primordial, y debemos priorizar las medidas tendientes a mejorar su calidad de vida, evitar complicaciones y ofrecer cuidados paliativos si existiera una expectativa vital muy corta.

Periódicamente, en los pacientes de edad avanzada que tengan prescrito tratamiento hipolipemiante, se debe valorar la consecución de objetivos en relación a su RV, pero también su estado general y presencia de efectos secundarios e interacciones que pudieran limitar el uso de la medicación, y obligar a cambios o retirada. En el caso de que la esperanza de vida sea menor que el tiempo necesario para que un tratamiento preventivo ejerza un efecto beneficioso, este no debiera recomendarse (4).

No obstante, se ha evaluado que la interrupción del tratamiento hipolipemiante en pacientes de edad avanzada va pareja a un incremento del riesgo de complicaciones vasculares. En una cohorte francesa se comparó la interrupción del tratamiento con estatinas al cumplir los 75 años con su continuidad, y el cese de la terapia motivó un 33 % de mayor RV tanto en prevención primaria como en secundaria (16). En la misma línea, el seguimiento de una cohorte danesa de mayores de 75 años usuarios de estatinas, mostró que la tasa de los principales episodios vasculares se incrementaba con la interrupción del tratamiento, con mayor perjuicio entre los que tenían un mayor RV (1 evento por cada 112 personas que discontinuaron el tratamiento/año en prevención primaria y 1 evento por cada 77 personas en prevención secundaria) (17).

Así pues, la edad cronológica no resulta por sí misma, un factor limitante en la recomendación de tratamiento hipolipemiante, que se debe ajustar a las características del paciente, valorando su RV global y otros factores que puedan limitar el tratamiento: efectos adversos, polimedación, comorbilidades, fragilidad y/o escasa expectativa de vida. En la figura 4 se señala el balance beneficio/riesgo del tratamiento, considerando los factores que no favorecen el tratamiento intensivo y pueden motivar la deprescripción (18).

Figura 4. Balance beneficio/riesgo del tratamiento hipolipemiante en las personas >75 años sin EVA (18)

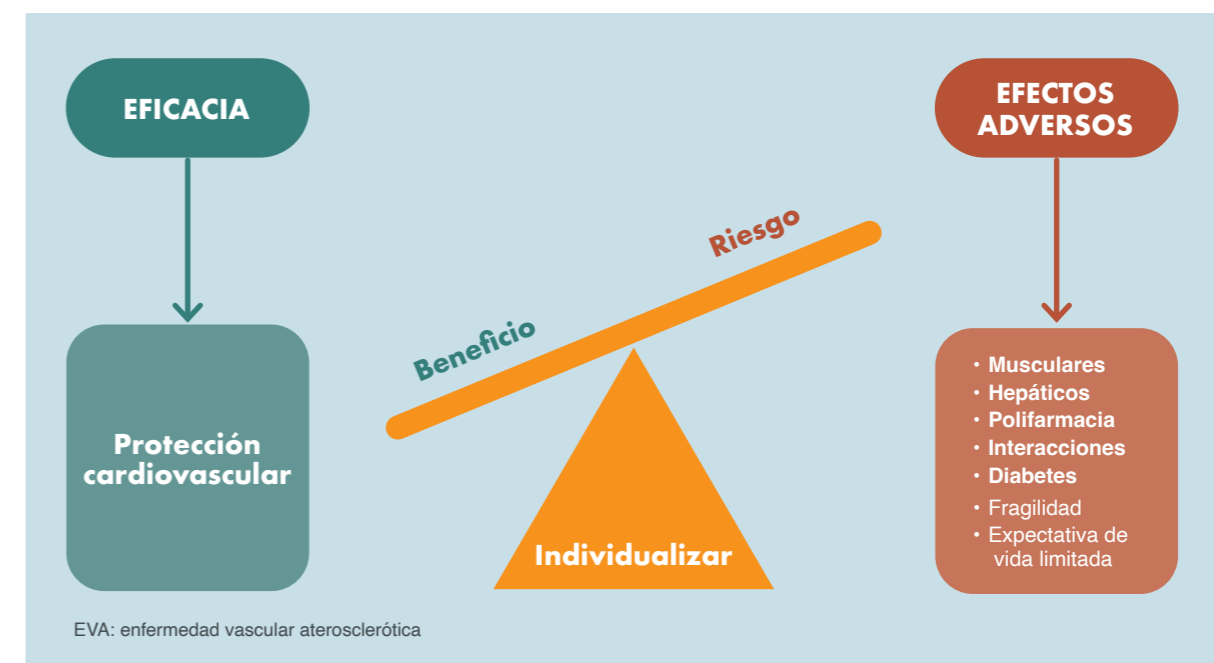


Figura de elaboración propia.

Mensajes clave

La edad cronológica no debiera ser un factor limitante de la prescripción de tratamiento hipolipemiante.

En pacientes mayores de 75 años con antecedentes de EVA, existe un claro beneficio del tratamiento hipolipemiante, y la recomendación debe ser similar a la existente para otras franjas etarias si existe una adecuada funcionalidad y expectativa de vida.

En pacientes mayores de 75 años en prevención primaria, el tratamiento hipolipemiante se debe individualizar, reservándolo para aquellos sujetos con RV alto y muy alto con buena funcionalidad y ausencia de comorbilidades que acorten su expectativa de vida.

En pacientes mayores de 75 años con RV alto o muy alto y buena funcionalidad, la discontinuidad del tratamiento hipolipemiante no parece adecuada ya que puede incrementar el RV.

La deprescripción se debe plantear en sujetos frágiles con mala funcionalidad y una expectativa de vida limitada.

En caso de deprescripción, la decisión debe ser compartida con el paciente o su cuidador, y reflejada en la historia clínica

Bibliografía

1. Bao A, Karalis DG. Statin therapy for primary and secondary prevention in older adults. *Curr Atheroscler Rep.* 2024; 27(1):11. <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01257-9>.
2. Lahoz C, Cárdenas-Valladolid J, Salinero-Fort MÁ, Mostaza JM. Use of statins and associated factors in nonagenarians in the Community of Madrid, Spain. *Aging Clin Exp Res.* 2022; 34(2):439-444. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01945-5>.
3. Wettermark B, Kalantaripour C, Forslund T, Hjemdahl P. Statin treatment for primary and secondary prevention in elderly patients—a cross-sectional study in Stockholm, Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024; 80(10):1571-1580. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03724-3>.
4. Bittner V, Linnebur SA, Dixon DL, Forman DE, Green AR, Jacobson TA, et al. Managing hypercholesterolemia in adults older than 75 years without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: an expert clinical consensus from the National Lipid Association and the American Geriatrics Society. *J Am Geriatr Soc.* 2025; 73(6):1674-1696. <https://doi.org/10.1111/jgs.19398>.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck 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. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019; 393(10170):407-415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1).
7. Wylie LE, Waterbrook AL, Dalen JE. Are statins indicated in senior citizens? A review of statin therapy in the elderly. *Am J Med.* 2022; 135:426-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.11.009>.
8. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozlu 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. *Eur Heart J.* 2025; 46(42):4359-4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
9. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2020; 396(10263):1637-1643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1).
10. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(9):846-854. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2306>.
11. Lee SH, Lee YJ, Heo JH, Hur SH, Choi HH, Kim KJ, et al. Combination moderate-intensity statin and ezetimibe therapy for elderly patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(14):1339-1349. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.007>.
12. Nanna MG, Abdullah A, Mortensen MB, Navar AM. Primary prevention statin therapy in older adults. *Curr Opin Cardiol.* 2023; 38(1):11-20. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001003>.
13. Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, Lu B, Costa L, Honerlaw J, et al. Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older. *JAMA.* 2020; 324(1):68-78. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7848>.
14. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2019; 140(12):992-1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>.
15. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet.* 2020; 396(10263):1644-1652. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32233-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32233-9).
16. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J.* 2019; 40(43):3516-25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz458>.
17. Thompson W, Morin L, Jarbøl DE, Andersen JH, Ernst MT, Nielsen JB, et al. Statin discontinuation and cardiovascular events among older people in Denmark. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(12):e2136802. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36802>.
18. Hassen LJ, Scarfone SR, Milks MW. Lipid-targeted atherosclerotic risk reduction in older adults: a review. *Geriatrics (Basel).* 2022; 7(2):38. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7020038>.

Paciente con
hipercolesterolemia
familiar

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad monogénica más frecuente, que causa enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) prematura debido a la elevación temprana y mantenida de las concentraciones plasmáticas de c-LDL. En la población general, se estima que la prevalencia de la HF heterocigota (HFHe) es de 1:200-250 personas, y la de la HF homocigota (HFHo) es en torno a 1:300.000 personas (1, 2).

La HFHo presenta dos alelos defectuosos del gen, que ocasiona que las concentraciones plasmáticas de colesterol total estén habitualmente por encima de 600 mg/dL y provoque manifestaciones clínicas más severas: aterosclerosis coronaria en la infancia y la juventud, infiltración xantomatosa de la válvula aórtica, presencia de xantomas desde la infancia y, sin tratamiento, la muerte precoz por cardiopatía isquémica o valvulopatía aórtica (2, 3).

Las personas con HFHe suelen desarrollar enfermedad coronaria precoz antes de los 55 años en los varones y de los 60 años en las mujeres. Se estima que el riesgo de cardiopatía isquémica en personas con HFHe confirmada o probable aumenta al menos diez veces. La HF es un potente factor de riesgo genético para la EVA, pero los pacientes continúan infradiagnosticados e infratratados (4).

Diagnóstico de la HF

La HF se acompaña de una reducción importante del número de receptores hepáticos para LDL que conlleva una disminución del aclaramiento hepático del colesterol unido a lipoproteínas de

baja densidad (c-LDL) y, por tanto, un aumento de su concentración plasmática que favorece el depósito patológico en diferentes tejidos: xantomas en los tendones de Aquiles, extensores de los dedos de las manos y tendón rotuliano, arco corneal, con valor diagnóstico si se detecta antes de los 45 años, y sobre todo, aterosclerosis coronaria, que conlleva un elevado riesgo de cardiopatía isquémica de aparición precoz (5).

Se recomienda (Clase I Nivel C) considerar el diagnóstico de HF en pacientes con cardiopatía isquémica precoz (< 55 años en hombres; < 60 años en mujeres), en personas con familiares con EVA prematura, en personas con familiares que presenten xantomas tendinosos, en personas con concentraciones muy elevadas de c-LDL (>190 mg/dL [>5 mmol/L] en adultos; >150 mg/dL [>4 mmol/L] en niños) y en familiares de primer grado de pacientes con HF.

Para la HF se propone un diagnóstico secuencial con una serie de actividades a realizar (Tabla 1) (6). Se recomienda (Clase I Nivel C) diagnosticar la HF mediante criterios clínicos y confirmarla, cuando sea posible, con análisis de ADN. Los criterios de la red holandesa de clínicas de lípidos para el diagnóstico de la HF son los más utilizados en España (7) y están avalados por la OMS (8). (Tabla 2).

El diagnóstico clínico es de HF probable cuando la puntuación es ≥ 6 puntos, y es diagnóstico clínico definitivo cuando la puntuación es ≥ 8 puntos. Se recomienda realizar el diagnóstico genético de HF en un caso índice con una puntuación ≥ 6 puntos para determinar la mutación responsable de la enfermedad e iniciar el cribado familiar.

Tabla 1. Diagnóstico secuencial de la HF

1	Medir el perfil lipídico completo. Confirmar, al menos en dos ocasiones, la elevación de c-LDL.
2	Comprobar la historia clínica personal y familiar de hipercolesterolemia y/o EVA precoz.
3	Detección de xantomas tendinosos y/o arco corneal.
4	Excluir causas secundarias.
5	Realizar el árbol genealógico familiar y detectar el caso índice.
6	Aplicar criterios diagnósticos de la Red Holandesa de Clínicas de Lípidos para el caso índice.
7	Si el caso índice cumple criterios de probabilidad o certeza, realizar el diagnóstico genético.
8	Realizar el estudio genético de casos familiares (cascada familiar) en función de los niveles de colesterol y c-LDL.
9	Valorar el patrón homocigótico si la cifra de colesterol total > 500 mg/dL

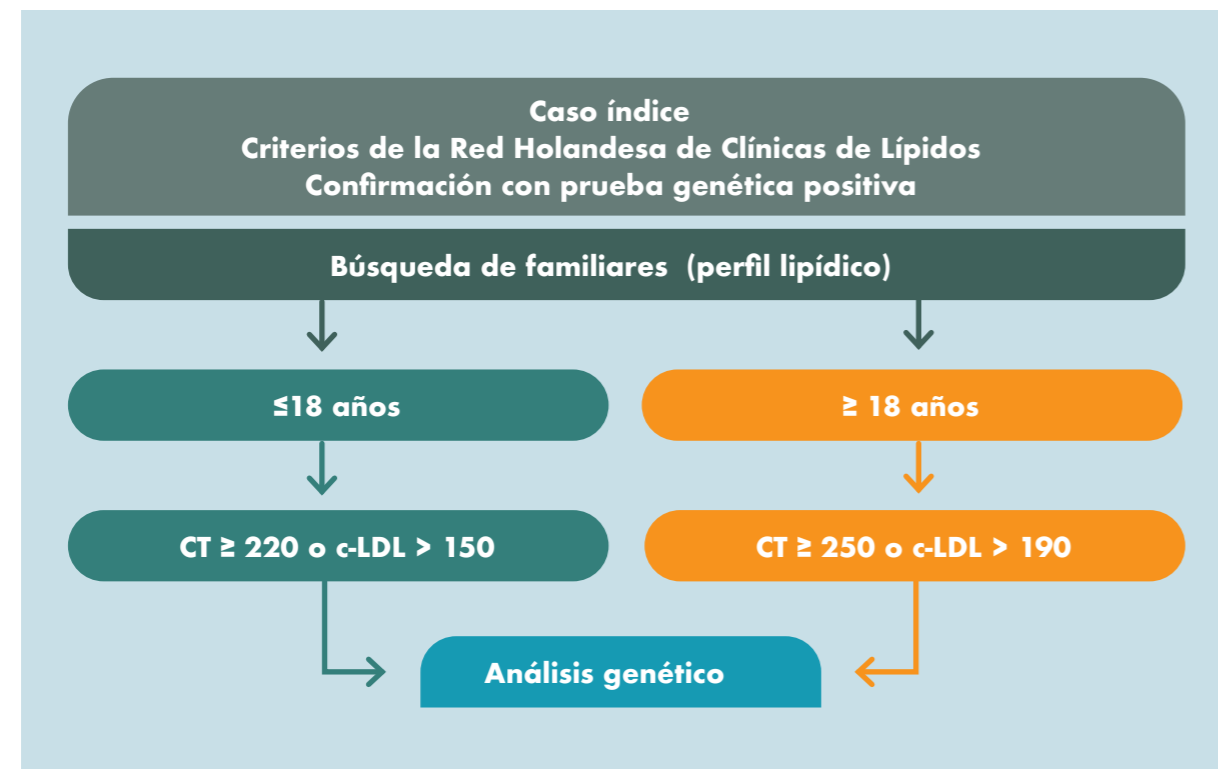
Tabla 2. Criterios de la Red Holandesa de Clínicas de Lípidos para el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar (6, 7)

1	Historia familiar	Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o episodio de enfermedad vascular aterosclerótica precoz (hombres < 55 años; mujeres < 60 años) o familiar de primer grado con c-LDL > 210 mg/dL (5,44 mmol/L)	1 punto
		Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal o hijo menor de 18 años con c-LDL ≥ 150 mg/dL o por encima del percentil 95	2 puntos
2	Historia personal	Cardiopatía coronaria precoz (hombres < 55 años; mujeres < 60 años)	2 puntos
		Enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (hombres < 55 años; mujeres < 60 años)	1 punto
3	Examen físico	Xantomas tendinosos	6 puntos
		Arco corneal antes de los 45 años	4 puntos
4	Analítica en ayunas (sin tratamiento)	c-LDL ≥ 325 mg/dL ($\geq 8,5$ mmol/L)	8 puntos
		c-LDL 251-325 mg/dL (6,5-8,4 mmol/L)	5 puntos
		c-LDL 191-250 mg/dL (5,0-6,4 mmol/L)	3 puntos
		c-LDL 155-190 mg/dL (4,0-4,9 mmol/L)	1 punto
5	Análisis genético	Mutación en genes LDLR, APO B o PCSK9	8 puntos
Diagnóstico	Definitivo		≥ 8 puntos
	Probable		6-7 puntos
	Posible		3-5 puntos
	Se elige solo la puntuación más alta por cada uno de los 5 grupos.		

Una vez confirmado el diagnóstico genético del caso índice, se debe proceder al diagnóstico en cascada familiar de la HF para la detección y el

diagnóstico genético de los familiares afectados, siendo esta la manera más eficaz de identificar nuevos casos. (Figura 1) (6).

Figura 1. Diagnóstico en cascada familiar de la HF a partir del caso índice (6)



c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (mg/dL); CT: colesterol total (mg/dL).

Categorías de RV y objetivos de control lipídico de la HF

A los pacientes con HF no se les calcula el riesgo vascular (RV) mediante las tablas SCORE2 (9) o SCORE2-OP (10), sino que directamente se clasifican en categorías de RV alto, muy alto o extremo.

Las personas con HF tienen RV alto si no tienen ningún otro factor principal de RV. Las personas con CT > 310 mg/dL y/o c-LDL > 190 mg/dL también tienen RV alto, aunque no tengan el diagnóstico previo de HF. Para mejorar la evaluación del RV se recomienda usar pruebas de imagen que permitan la detección de aterosclerosis asintomática (11,12).

Las personas con HF tienen RV muy alto si además tienen antecedentes de EVA u otro factor principal de RV. Los individuos con HF y EVA que sufren un segundo episodio isquémico durante los dos años previos mientras reciben una terapia hipolipemiente con estatinas a dosis máximas toleradas, o bien aquellos con afectación arterial en múltiples territorios (p. ej. coronario y periférico o coronario y cerebral), son considerados de RV extremo (11).

Los objetivos de control lipídico para los pacientes con HF y RV alto son c-LDL < 70 mg/dL, c-no-HDL < 100 mg/dL, Apo B < 80 mg/dL y reducción ≥ 50 % del c-LDL basal, y para los pacientes con HF y RV muy alto, los objetivos de control son c-LDL < 55 mg/dL, c-no-HDL < 85 mg/dL y Apo B < 65 mg/dL y reducción ≥ 50 % del c-LDL basal (11). Para los pacientes con RV extremo el objetivo de c-LDL < 40 mg/dL y reducción ≥ 50 % del c-LDL basal, c-no-HDL < 70 mg/dL y Apo B < 50 mg/dL (11).

Tratamiento de la HF

El tratamiento hipolipemiente se debe iniciar lo más precozmente posible con la finalidad de reducir la carga de colesterol acumulado y el riesgo de por vida de estas personas. Las elevadas concentraciones del c-LDL hacen necesario implementar, cambios en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas con hipolipemiantes de alta intensidad para alcanzar objetivos en pacientes con RV alto, muy alto y extremo (Figura 2).

El tratamiento en los niños con HF incluye un estilo de vida saludable y la prescripción de estatinas. Aunque no existe unanimidad sobre a qué edad se debe comenzar el tratamiento en niños con HF, las guías europeas recomiendan iniciar el tratamiento con estatinas entre los 8 y los 10 años en niños con HFHo, y desde el momento del diagnóstico en niños con HFHo (11). En los pacientes heterocigotos, se recomienda el uso de estatinas a partir de los 10 años en niños y preferiblemente después de la menarquia en las niñas (2, 13). El tratamiento con estatinas se debe iniciar con una dosis baja e ir aumentándola de forma progresiva hasta alcanzar los objetivos (14). El objetivo de c-LDL para los niños mayores de 10 años es < 135 mg/dL y, a edades más tempranas, se tiene que conseguir al menos una reducción del 50 % del c-LDL basal (11).

En la población infantil diferentes estudios han demostrado la efectividad y seguridad de las estatinas (15-18). Por otra parte, se ha demostrado que el tratamiento combinado de estatinas y ezetimiba durante un período de seguimiento de 10 años, es seguro y efectivo en la población infantil con HF (18).

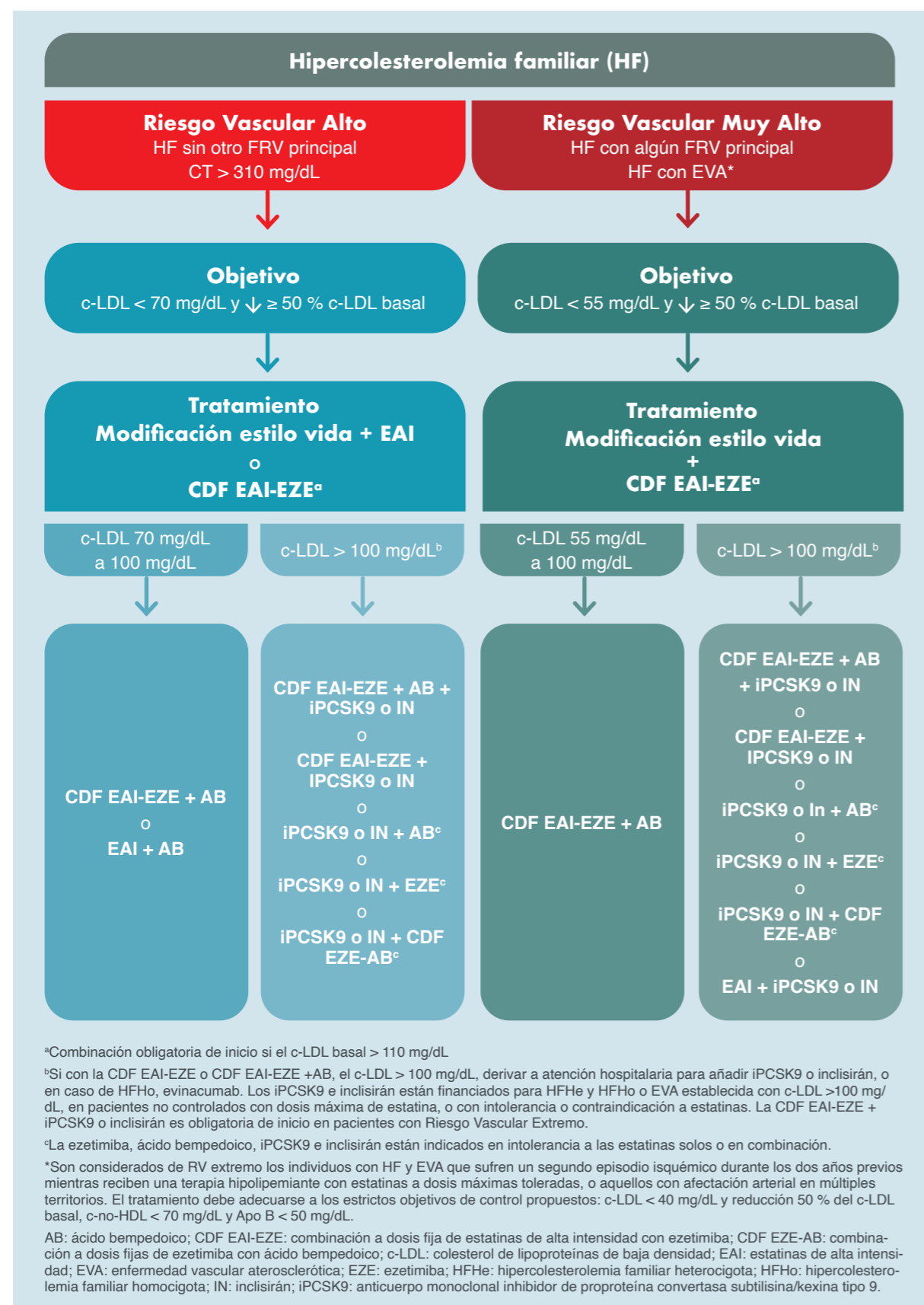
En los adultos, se debe iniciar las modificaciones del estilo de vida y el tratamiento con estatinas de alta intensidad, en la mayoría de los casos en combinación a dosis fijas con ezetimiba con o sin ácido bempedoico para lograr los objetivos de c-LDL.

Se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) (evolcumab o alirocumab) o incluirán para pacientes con HF que tengan un RV muy alto, cuando los objetivos terapéuticos no se puedan alcanzar con la combinación a dosis fija de estatinas, ezetimiba y ácido bempedoico. Los iPCSK9 también se recomiendan en pacientes con HF que no toleran las estatinas en monoterapia asociados a ezetimiba y ácido bempedoico (11,19,20).

Finalmente, evinacumab, un anticuerpo monoclonal que actúa contra la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3) y que se administra mensualmente por vía intravenosa, ha mostrado una reducción del 50 % de todas las lipoproteínas, incluida la LDL, incluso en pacientes refractarios a otros tratamientos. Como su acción es a través de una vía independiente del receptor de LDL, su uso ha sido aprobado en pacientes con HFHo, en quienes las estatinas y los inhibidores de PCSK9 tienen poca eficacia (21-23). La actualización 2025 de la guía ESC/EAS (11) recomienda (Clase IIa Nivel B) que se debe considerar el uso de evinacumab en niños con HFHo de 5 o más años que no alcanzan el objetivo de c-LDL a pesar de recibir dosis máximas toleradas de terapia hipolipemiente.

Paciente con hipercolesterolemia familiar

Figura 2. Algoritmo de manejo de la HF (6,10,11)



Elaboración propia a partir de referencias 6,10,11.

Mensajes clave

La HF es un trastorno hereditario presente desde el nacimiento que eleva la concentración plasmática de c-LDL y causa enfermedad coronaria prematura.

Su diagnóstico y tratamiento precoz, desde la edad infantil es prioritario para mejorar la expectativa de vida de esta población.

Es fundamental realizar un diagnóstico secuencial basada en la clínica y test genético.

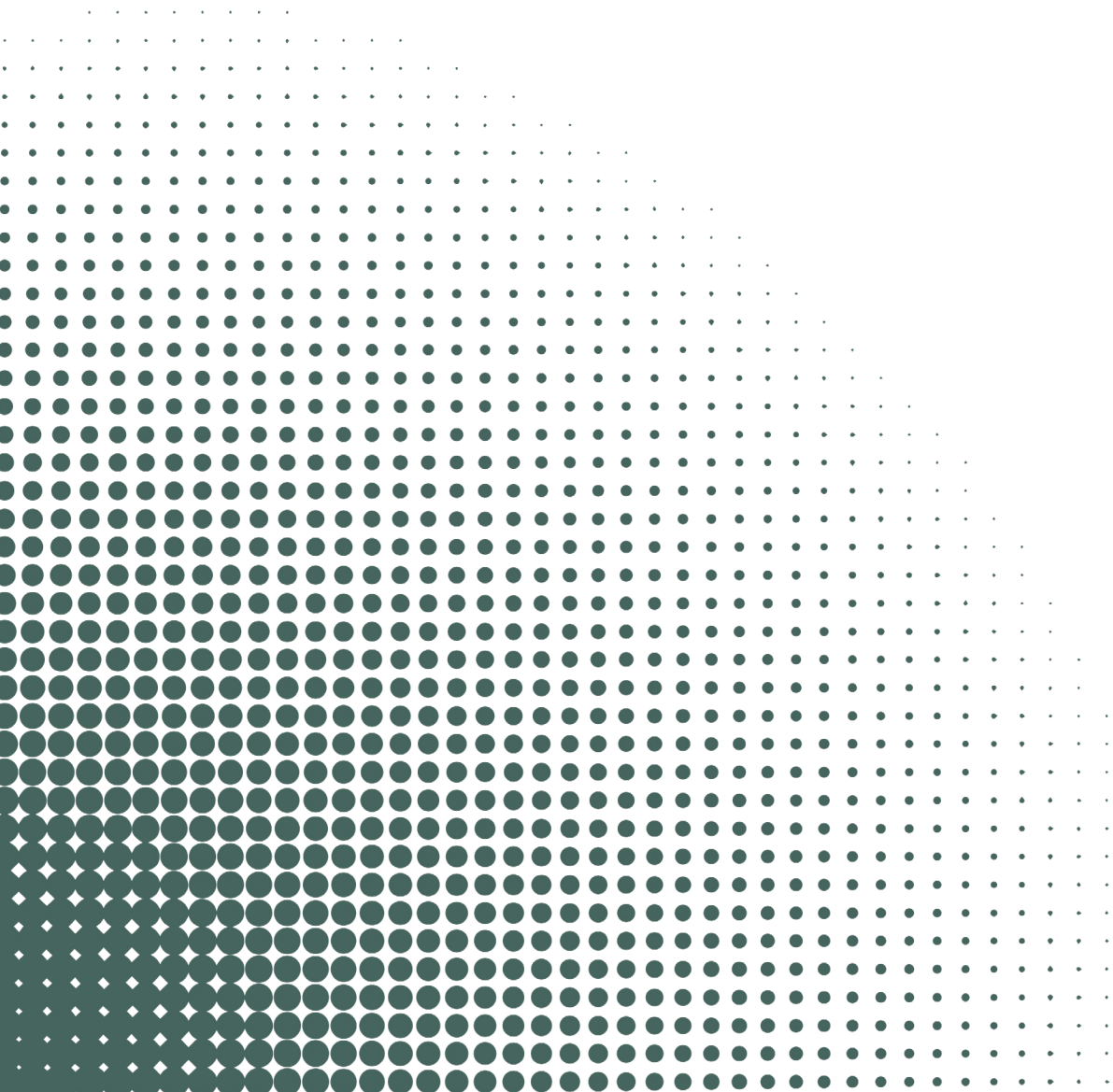
A partir del diagnóstico del caso índice, se debe realizar estudio en cascada de los familiares para evaluar el perfil lipídico.

Las estatinas y otros tratamientos hipolipemiantes contribuyen a disminuir la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

Bibliografía

1. Akiyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(9):e016461. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016461>.
2. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 2015; 47(1):56–65. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.015>.
3. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician*. 2016; 62(1):32–7. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4721838/>.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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. *Eur Heart J*. 2013; 34(45):3478–90a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>.
5. Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2016; 102(13):1003–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308845>.
6. Díaz Rodríguez, A. Abordaje integral de las hipercolesterolemias primarias en Atención Primaria. *Semergen*. 2009; 35 Supl 3:21–9.
7. Desfeche J. Familial Hypercholesterolemia. En: Betteridge J, editor. *Lipids and vascular disease*. London: Martin Dunitz; 2000; 65–76.
8. World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation, World Health Organization, Human Genetics programme, Division of Non-communicable Diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland (1999) (WHO publication no. WHO7HGN/FH/CONS/99.2). 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>.
9. 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>.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020; 41(1):111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
11. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, et al; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025; 46(42):4359–4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
12. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; Guideline Development Group. Familial hypercholesterolemia: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008; 337:a1095. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1095>.
13. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(10):1095–1097. <https://doi.org/10.1177/2047487318781360>.
14. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(11):1121–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.042>.
15. Braamskamp MJ, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagné C, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: Results from the CHARON study. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(6):741–50. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.07.011>.
16. Langslet G, Breazna A, Drogari E. A 3-year study of atorvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016; 10(5):1153–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.05.010>.
17. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H; NK-104-PH 01 study registration group. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese male children with familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23(1):48–55. <https://doi.org/10.5551/jat.28753>.
18. Araujo MB, Pacce MS. A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29(11):1285–1291. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0117>.
19. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS) European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017; 38(29):2245–2255. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw480>.
20. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017; 376(16):1527–1539. <https://doi.org/10.1093/10.1056/NEJMoa1701488>.
21. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383:711–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>.
22. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus statement on homozygous familial hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023; 44: 2277–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.
23. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charng MJ, et al. Evinacumab for pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2024; 149:343–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529>.

ACTUALIZACIÓN EN
**EL TRATAMIENTO
HIPOLIPEMIANTE**
según el perfil de
nuestros pacientes



Con el aval de:



Patrocinado por:

