

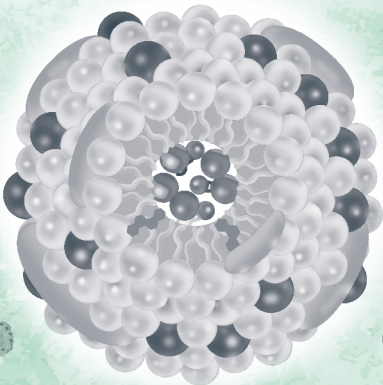
AP TRENDS IN AP



CONTROL LIPÍDICO

GRUPO DE TRABAJO
LÍPIDOS

Coordinador
Dr. David Fierro González



TRENDS IN
AP

CONTROL LIPÍDICO

ÍNDICE

GRUPO DE TRABAJO LÍPIDOS · SEMERGEN

COORDINADOR

Dr. David Fierro González

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Armunia. León. Coordinador del Grupo de Trabajo de Lípidos de SEMERGEN

AUTORES

Dr. Ángel Díaz Rodríguez

Médico de Familia. Centro de Salud de Bembibre. León. Profesor de la Universidad de León. Miembro del Grupo de Trabajo de Lípidos de SEMERGEN

Dr. Enrique Méndez Rodríguez

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Bembibre. León. Miembro del Grupo de Trabajo de Lípidos de SEMERGEN

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

Diseño, realización y coordinación
editorial:



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

ISBN: 978-84-19458-60-5

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

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

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

Esto es una recopilación parcial y no exhaustiva de artículos publicados. Los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de los productos. Por favor, consulte la ficha técnica.

INTRODUCCIÓN

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) causan aterosclerosis. Múltiples líneas de evidencia muestran que la magnitud y la duración de la exposición a LDL determinan el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y sus complicaciones¹. Los datos acumulados a partir de datos observacionales, análisis genéticos humanos, resultados de ensayos clínicos aleatorizados y experimentación animal apoyan concordantemente la contribución causal de la LDL a la aterosclerosis. Por otro lado, una reducción más temprana del colesterol unido a LDL (c-LDL) reduce el riesgo aterotrombótico y proporciona mayor protección cardiovascular. Estas evidencias hacen necesaria la identificación y el tratamiento precoz de los pacientes con c-LDL, especialmente en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular (RCV), por lo que las directrices de las guías y práctica clínica han evolucionado hacia el logro de objetivos más estrictos de c-LDL^{2,3}.

Los estudios recientes que redujeron el c-LDL con estatinas y la terapia combinada no han mostrado un umbral inferior en el que no se consiga un beneficio clínico y han disipado muchas preocupaciones de seguridad, reforzando así el concepto de “más bajo es mejor”⁴⁻⁶. De hecho, si tenemos en cuenta que el área bajo la curva de exposición al c-LDL se relaciona con el RCV, deberíamos tener el c-LDL “más bajo durante más tiempo, mejor”, y en los estratos de mayor RCV “cuanto antes lo consigamos, mejor”.

Estas recomendaciones también se guían por la abrumadora evidencia de la seguridad neta de las terapias que reducen el c-LDL actualmente aprobadas, como las estatinas, la ezetimiba y los anticuerpos anti-PCSK9, así como por los datos emergentes sobre la seguridad del ácido bempedoico y el inclisirán. Esta excelente evidencia de la seguridad de los trata-

mientos para reducir el c-LDL, plantea la necesidad de reducirlo tan bajo como sea razonablemente posible². Para ello, necesariamente tenemos que ampliar el enfoque de “terapia con estatinas de alta intensidad” a la “terapia hipolipemiente combinada de alta intensidad”, para el manejo más eficaz y seguro del c-LDL.

De lo expuesto anteriormente se deduce que lo más importante en el tratamiento de las dislipemias es reducir el c-LDL, que es el objetivo primario de tratamiento recomendado en las guías de práctica clínica².

La decisión de tratar se basa en los niveles de RCV y en las cifras de c-LDL, de tal manera que, conociendo el RCV y los niveles basales de c-LDL, podremos calcular la intensidad del tratamiento hipolipemiente para reducir el c-LDL de forma rápida y eficaz, puesto que la reducción proporcional del riesgo depende de la reducción absoluta del c-LDL, sin un umbral inferior en el que no se obtenga beneficio clínico².

Las modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico optimizado para cada nivel de riesgo reducen los eventos cardiovasculares, por lo que es de capital importancia simplificar los regímenes terapéuticos, mejorar el cumplimiento, la adherencia y luchar contra la inercia terapéutica, para reducir el riesgo de ECVA.

Bibliografía

1. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307(23):2499-506.
2. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3198-208.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
4. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61.
5. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-43.
6. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, et al. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation*. 2016;134(24):1931-43.

GUÍA ESC/EAS DE MANEJO DE LAS DISLIPEMIAS DE 2019¹

Respecto a las guías anteriores, la actualización del 2019 pone su énfasis en varios puntos.

Lo primero es respecto a la imagen para la correcta evaluación del riesgo cardiovascular (RCV). Hay varias novedades, proponiendo la ecografía para la evaluación de la carga de placa arterial, tanto carotídea como femoral, modificando por consiguiente el riesgo de los pacientes. Además, se debe considerar el índice de calcio coronario mediante tomografía axial computarizada (TAC) como un modificador de riesgo en personas de bajo y moderado RCV.

En cuanto a la determinación de los lípidos para el cálculo del RCV, además de los consabidos colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y triglicéridos (TG), se suma la recomendación del análisis de apolipoproteínas B (apoB) para la evaluación del RCV, principalmente en situaciones especiales, como los TG elevados, diabetes mellitus (DM), obesidad, síndrome metabólico o c-LDL muy bajo, considerándose, junto con el colesterol no-HDL (más accesible desde Primaria, ya que la apoB no está disponible en la mayoría de los servicios), como objetivo secundario para el tratamiento de los pacientes.

Otro punto que se añade es la posibilidad de considerar la determinación de la lipoproteína (a) [Lp(a)], al menos una vez en la vida de una persona

adulta, clasificando a los individuos con una Lp(a) heredada > 180 mg/dl, que puede tener un RCV similar al riesgo de la hipercolesterolemia familiar (HCF) heterocigótica.

La principal novedad de estas guías es la intensificación de los niveles objetivo de c-LDL, donde los pacientes con alto RCV deben conseguir cifras de c-LDL menores de 70 mg/dl, y los pacientes de muy alto RCV cifras menores de 55 mg/dl, y, adicionalmente, una bajada del 50 % del c-LDL inicial del paciente (desglosándose junto con las guías de riesgo cardiovascular de la ESC 2021, ver tabla 3). Se justifica la reducción de los objetivos en base a las últimas evidencias de bajada de c-LDL, donde se pone de manifiesto de manera inequívoca la relación del c-LDL con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

También nos presentan la estrategia de tratamiento no solo a nivel farmacológico, sino también no farmacológico, en base al c-LDL basal, el RCV y el nivel de evidencia de la intervención, consiguiendo la mayor reducción absoluta del c-LDL basal, ya que esta reducción determina la disminución del riesgo relativo y, por tanto, el RCV absoluto de cada paciente (tabla 1).

Como novedad, aportan indicaciones para pacientes mayores de 75 años, que los sitúan al mismo nivel de recomendaciones que la población general, y ponen de manifiesto la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico en pacientes de alto y muy alto RCV, siempre supeditado a la valoración global del paciente.

En cuanto a las opciones de tratamiento farmacológico, las estatinas siguen siendo la base del tratamiento farmacológico, junto con la ezetimiba, recomendándose en pacientes de alto y muy alto RCV para conseguir los objetivos terapéuticos. Adicionalmente se proponen los inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (i-PCSK9) para la consecución de objetivos en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida donde no se consiguen objetivos con la dosis máxima tolerada de la combinación estatina más ezetimiba.

Tabla 1. Estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

		Concentración de c-LDL					
Riesgo CV total (SCORE), %		< 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	1,4 a < 1,8 mmol/l (55 a < 70 mg/dl)	1,8 a < 2,6 mmol/l (70 a < 100 mg/dl)	2,6 a < 3,0 mmol/l (100 a < 116 mg/dl)	3,0 a < 4,9 mmol/l (116 a < 190 mg/dl)	≥ 4,9 mmol/l (≥ 190 mg/dl)
Prevención primaria	< 1. riesgo bajo	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
	≥ 1 a < 5. o riesgo moderado	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
	≥ 5 a < 10. o riesgo alto	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A	
Prevención secundaria	≥ 10. o riesgo muy alto debido a condición de riesgo	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase ^a /Nivel ^b	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

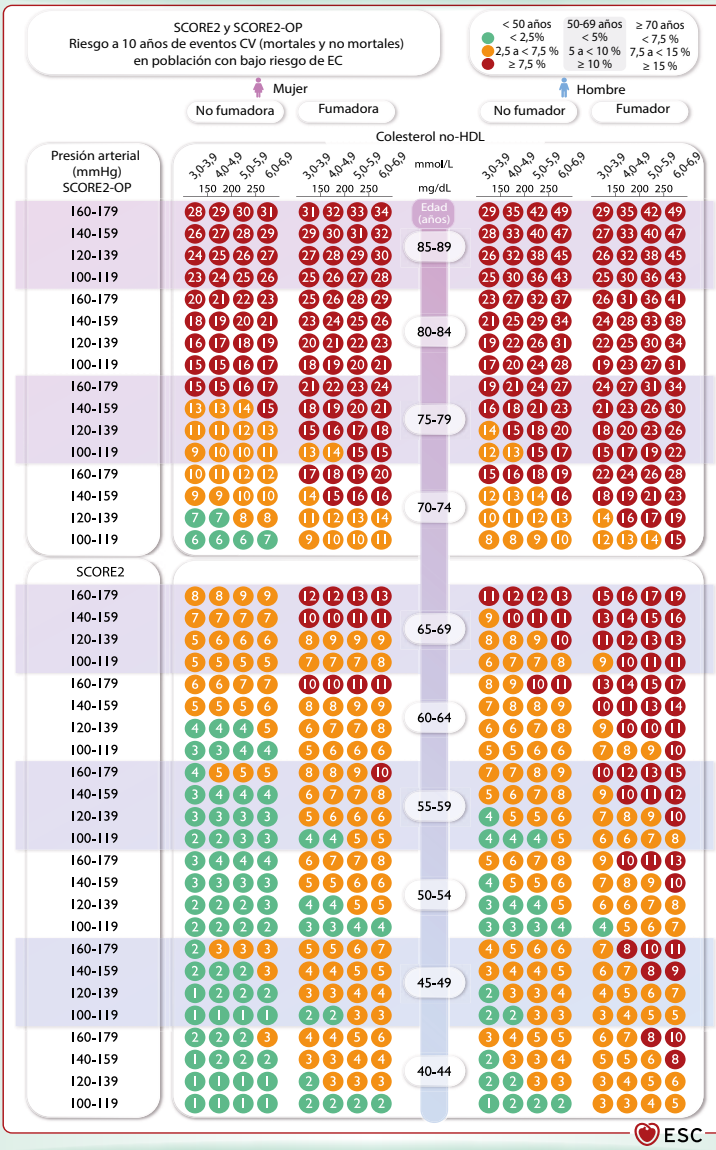
^aClase de recomendación; ^bNivel de evidencia.

Tomada de la referencia 1.

GUÍA ESC DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR DE 2021²

Quizás la novedad más influyente de esta guía es la recomendación del uso del sistema SCORE2 (*Systemic Coronary Risk Estimation*), en sustitución del ya antiguo SCORE, ambos basados en cohortes europeas, y permite recalibrarse para el uso en diferentes tipos de poblaciones, mediante el ajuste de las tendencias en mortalidad CV y la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En la guía de prevención ESC 2016, el algoritmo SCORE se utilizó para estimar el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular a 10 años. Sin embargo, la morbilidad por enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal) combinada con la mortalidad por enfermedad cardiovascular refleja mejor la carga total de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Por ello, el algoritmo SCORE actualizado, SCORE2, usado en estas directrices, estima el riesgo de 10 años de un individuo de muerte y eventos CV no fatales en personas aparentemente sanas de 40-69 años, con factores de riesgo, que están sin tratamiento o han permanecido estables durante varios años³. Otra diferencia es la sustitución del CT por el colesterol no-HDL, compuesto por todas las lipoproteínas aterogénicas al eliminar del CT el c-HDL. El algoritmo SCORE2-OP (*Older Person*) estima el riesgo de eventos CV fatales y no fatales a 5 y 10 años ajustados para personas aparentemente sanas mayores de 70 años (figura 1).

Figura 1. Tablas SCORE2 y SCORE-OP



Modificada de la referencia 2.

Tabla 2. Porcentaje de riesgo en personas aparentemente sanas

Riesgo cardiovascular	< 50 años	50-69 años	> 70 años
Bajo-moderado	< 2,5 %	< 5 %	< 7,5 %
Alto	2,5-7,5 %	5-10 %	7,5-15 %
Muy alto	7,5 %	10 %	15 %

Modificada de la referencia 2.

Respecto a los objetivos de c-LDL, se siguen manteniendo los mismos objetivos. Pero sí hacen un desglose más exhaustivo de los pacientes considerados como de alto o muy alto riesgo en poblaciones especiales, como pacientes diabéticos y con enfermedad renal crónica (ERC) (tabla 3).

Además, se nos aportan tablas de apoyo en la consulta, con el número de años ganados libres de enfermedad basados en el SCORE2.

Tabla 3. Objetivos lipídicos de c-LDL

Riesgo CV	c-LDL	ESC/EAS 2019	ESC 2021
Bajo	< 116 mg/dl	SCORE < 1 %	
Moderado	< 100 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> SCORE ≥ 1 % y < 5 % Pacientes jóvenes (DM1 < 35 años; DM2 < 50 años) con DM de menos de 10 años de duración sin otros factores de riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> SCORE2: <ul style="list-style-type: none"> < 2,5 % si < 50 años < 5 % si 50-69 años < 7,5 % si > 70 años DM < 10 años, bien controlados sin LOD ni FRCV mayores
Alto	< 70 mg/dl y reducción 50 % del c-LDL basal	<ul style="list-style-type: none"> SCORE ≥ 5 % y < 10 % Factores de riesgo individuales muy elevados como CT > 310 mg/dl o c-LDL > 190 mg/dl o PA ≥ 180/110 mmHg HCF sin otros factores de riesgo mayores ERC moderada (TFGe 30-59 ml/min) DM sin daño en órgano diana; DM de, al menos, 10 años de duración u otro factor de riesgo adicional 	<ul style="list-style-type: none"> SCORE2: <ul style="list-style-type: none"> 2,5-7,5 % si < 50 años 5-10 % si 50-69 años 7,5-15 % si > 70 años ERC moderada (TFGe 30-44 ml/min) o TFGe 45-60 ml/min + CAC 30-300 mg/g o TFGe 60+ CAC 300mg/g DM que no cumple criterios ni moderado ni muy alto riesgo

Continúa

Tabla 3. Objetivos lipídicos de c-LDL (Continuación)

Riesgo CV	c-LDL	ESC/EAS 2019	ESC 2021
Muy alto	< 55 mg/dl y reducción 50 % del c-LDL basal	<ul style="list-style-type: none"> • ECVA (clínica/imagen) • SCORE \geq 10 % • HCF con ECVA u otro FRCV mayor • ERC severa (TFGe < 30 ml/min) • DM con daño en órgano diana; \geq 3 factores de riesgo mayores; DM1 de inicio temprano y larga duración (> 20 años) 	<ul style="list-style-type: none"> • ECVA (clínica/imagen) • SCORE2: <ul style="list-style-type: none"> – 7,5 % si < 50 años – 10 % si 50-69 años – 15 % si > 70 años • HCF con ECVA o con otro FRCV mayor • ERC severa (TFGe < 30 ml/min) o TFGe 30-45 ml/min + CAC 30 mg/g • DM • TFGe < 45 ml/min • TFGe 45-59 ml/min con microalbuminuria (CAC 30-300 mg/g) • Proteinuria (CAC > 300 mg/g) • Presencia de enfermedad microvascular triple: microalbuminuria + neuropatía + retinopatía
Muy alto	< 40 mg/dl		Enfermedad CV con segundo evento en los 2 años siguientes

ACV: accidente cerebrovascular; CAC: cociente albúmina/creatinina; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; DM1: DM tipo 1; DM2: DM tipo 2; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HCF: hipercolesterolemia familiar; LOD: lesión de órgano diana; PA: presión arterial; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

*El daño en órganos diana se define como microalbuminuria, retinopatía o neuropatía.

Modificada de las referencias 1 y 2.

Otra de las principales actualizaciones es la ampliación de los modificadores de riesgo. Especialmente relevantes en pacientes que se encuentran en niveles de riesgo límites para la toma de decisiones terapéuticas (tabla 4).

Tabla 4. Modificadores del riesgo cardiovascular

- Aislamiento social
- Obesidad
- Sedentarismo
- Estrés psicosocial
- Enfermedades inflamatorias crónicas
- Enfermedades psiquiátricas mayores
- Fibrilación auricular
- Tratamientos antirretrovirales
- SAHS
- Esteatosis hepática no alcohólica
- Disfunción eréctil
- Lp(a) > 50 mg/dl
- ApoB > 130 mg/dl
- PCR ultrasensible > 2 mg/dl
- Hipertrigliceridemia
- Dislipemia aterogénica
- Prediabetes
- Albuminuria
- Xantelasmas

ApoB: apolipoproteína B; Lp(a): lipoproteína (a); PCR: proteína C reactiva; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Modificada de la referencia 2.

Respecto al algoritmo de tratamiento hipolipemiante, sigue manteniéndose el mismo que la guía de dislipemias del 2019¹, pero realiza una estrategia diferente en 2 pasos, siendo este un punto de controversia, ya que en el paso 1 propone unos objetivos más laxos y una intensificación para lograrlo en el paso 2, para minimizar los efectos secundarios y maximizar la adherencia. Sin embargo, otros autores proponen que esta estrategia puede dar lugar a la pérdida de pacientes y a la no consecución de objetivos⁴. El tratamiento farmacológico de elección se sigue centrando en las estatinas, complementando con la ezetimiba e i-PCSK9 para alcanzar los objetivos terapéuticos. Se mencionan dos fármacos más en el tratamiento hipolipemiante, como son el ácido bempedoico y el inclisirán. Ambos ya comercializados y con resultados positivos a nivel de control de LDL y bajada de RCV.

Especial énfasis se hace en el tratamiento no farmacológico, realizando una recomendación de lo que debería ser una dieta saludable, similar a la dieta mediterránea:

- Adoptar un patrón alimentario basado en productos vegetales en lugar de animales.
- Los ácidos grasos saturados deben representar menos del 10 % de la ingesta energética total, sustituyéndose por ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos monoinsaturados y carbohidratos de cereales integrales.

- Minimizar los ácidos grasos insaturados trans y ninguno proceder de alimentos procesados.
- Consumo total de sal < 5 g/día.
- Ingerir:
 - 30-45 g de fibra al día, preferiblemente de granos integrales.
 - 200 g de fruta al día (2-3 raciones).
 - 200 g de verduras al día (2-3 raciones).
 - 30 g de frutos secos sin sal.
- Se debe reducir el consumo de carne roja, máximo de 350-500 g a la semana, especialmente la procesada.
- Consumir pescado 1-2 veces a la semana, en especial pescado graso (azul).
- Limitar el consumo de alcohol a 100 g a la semana.
- No tomar bebidas azucaradas como zumos o refrescos.

ESTÁNDARES SEA 2022 PARA EL CONTROL GLOBAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Como el resto de las guías los estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)⁵, se inclinan por la valoración global del RCV de los pacientes, analizando todos los factores intervinientes en dicho RCV (hipertensión, tabaquismo, dislipemia, etc.). A la hora del abordaje recalcan la realización de una correcta anamnesis, tanto de antecedentes familiares (enfermedad cardiovascular prematura) como personales (hábitos tóxicos, alimenticios, ejercicio físico, clínica asociada: disfunción eréctil, claudicación intermitente, etc.), una búsqueda de enfermedad cardiovascular subclínica, a través de todos los medios disponibles a nuestro alcance (ecografía, calcio coronario, índice tobillo/brazo, análisis de sangre, etc.), y, en personas aparentemente sanas, una estimación del riesgo a través del índice SCORE2, comentado anteriormente. Para, con todo ello, realizar una correcta clasificación del RCV de los pacientes.

En cuanto a la clasificación de RCV y los objetivos lipídicos, mantienen la estrategia intensiva de valores comentados anteriormente, pero con dos puntualizaciones importantes:

1. No existe una cifra óptima de colesterol total o c-LDL, dado que cuanto más baja sea su concentración, mejor. Se consideraría colesterol elevado aquellos valores a partir de los cuales se recomiende tratamiento hipolipemiante, que dependen del riesgo basal de cada persona.
2. Incluyen como objetivo el colesterol no-HDL en pacientes con TG > 400 mg/dl o en pacientes con diabetes.

Objetivos lipídicos:

- En prevención secundaria (enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica) o si existen placas obstructivas en carótidas o coronarias: c-LDL < 55 mg/dl o colesterol no-HDL < 85 mg/dl.
- En diabetes tipo 2, con lesión de órgano diana (LOD), enfermedad vascular subclínica (EVS) o con tres o más factores de riesgo: c-LDL < 55 mg/dl o colesterol no-HDL 85 mg/dl.
- En diabetes tipo 2, sin LOD, sin EVS y con menos de tres factores de riesgo: c-LDL < 70 mg/dl o colesterol no-HDL < 100 mg/dl.
- En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grado 3, sin LOD ni EVS: c-LDL < 70 mg/dl o colesterol no-HDL < 100 mg/dl.
- En pacientes con ERC grado 3, con LOD o EVS: c-LDL < 55 mg/dl o colesterol no-HDL < 85 mg/dl.
- En pacientes con ERC grados 4 o 5: c-LDL < 55 mg/dl o colesterol no-HDL < 85 mg/dl.
- En pacientes sin ECV, DM ni ERC: c-LDL < 100-116 mg/dl en función de si el riesgo es bajo o moderado de acuerdo con SCORE.

En cuanto al tratamiento, hacen especial mención a las medidas no farmacológicas, principalmente dieta y ejercicio, que debe ser la medida primordial en cualquier paciente, ya sea de riesgo bajo, moderado, alto o muy alto, acompañándolo a lo largo de toda la vida. En cuanto a la dieta, está resumido en la tabla 5.

Tabla 5. Frecuencia en la forma y en la cantidad de consumo de alimentos

Alimentos	Frecuencia de consumo		
	Diario	3 veces/semana máximo	Desaconsejado u ocasional
Grasas comestibles	Aceite de oliva, preferentemente virgen	Margarina	Freír con aceites de semillas
Huevos	No se desaconsejan huevos enteros	Pacientes con diabetes	
Pescado	Azul o blanco	Marisco	Salazones o ahumados
Carnes	Volatería o conejo	Carnes rojas magras	Carnes procesadas o embutidos
Productos lácteos	Leche y yogur semidesnatados o desnatados (sin azúcar). Queso frescos	Leche y yogur enteros (sin azúcar). Quesos curados	Mantequilla, nata. Quesos curados en pacientes hipertensos
Legumbres y cereales	Cereales integrales, legumbres	Arroz, pasta	Cereales de harina refinada
Frutos secos y cacahuetes	Crudos (30-45 g)	Tostados	Salados
Chocolate	Negro con cacao > 70 %	Negro con cacao < 70 %	Chocolate con leche y blanco
Café y té	Té sin limitación, café hasta 5/día, sin azúcar		
Frutas, verduras, féculas	4-5 raciones combinando distintos tipos de frutas y verduras	Alimentos ricos en féculas (patatas)	Zumos de fruta comerciales y patatas fritas comerciales
Bebidas alcohólicas	Limitar a 30 g de alcohol en hombres y 15 g en mujeres. Preferentemente bebidas fermentadas		No aconsejable en los no bebedores
Productos con azúcares añadidos			Evitarlos
Sal	Entre 2,5 y 4 g diarios		Salazones
Preparación de los alimentos	Cocidos, plancha o rehogados	Fritos en aceite de oliva virgen	Evitar ahumados, procesados y fritos en aceites refinados

Modificada de la referencia 5.

Respecto a la actividad física, su práctica debe adaptarse a cada individuo, partiendo de que cualquier actividad es beneficiosa y que “poco es mejor que nada”. El ejercicio físico es una variedad de actividad física que se realiza de manera estructurada, planificada y repetitiva, con un objetivo de mejora o mantenimiento de la aptitud física. Ambos deben ser pausados en todo paciente para el correcto abordaje de su RCV.

En cuanto al tratamiento farmacológico, nos lo desglosan por categorías de riesgo, agrupando en bajo-moderado, alto y muy alto. Como puntuación, en el desglose de riesgo alto y muy alto sí que introducen el criterio adicional de bajada un 50 % como mínimo (tabla 6). Para lograr estos objetivos se necesita un tratamiento farmacológico de alta intensidad, iniciado con estatinas, pero con la necesidad de asociación a ezetimiba para lograr los objetivos terapéuticos, valorando la combinación de entrada en pacientes de muy alto RCV con c-LDL basal superior a 110 mg/dl. Adicionalmente, en pacientes seleccionados podrían utilizarse los i-PCSK9.

Tabla 6. Objetivos y tratamiento en dislipemias

Riesgo	Objetivo c-LDL	Objetivo colesterol no-HDL	Terapia hipolipemiente
Bajo moderado			1.º Cambios del estilo de vida Farmacoterapia indicada en: <ul style="list-style-type: none"> • Edad (hombres > 45 años; mujeres > 50 años) • IMC > 30 kg/m² • Tabaquismo • HTA • Familiares de ECVA precoz • Dislipemia aterogénica • Síndrome metabólico • Lp(a) > 50 mg/dl
Alto	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl	1.º Cambios del estilo de vida 2.º Tratamiento farmacológico de alta intensidad si c-LDL > 70 mg/dl, que garantice una bajada del 50 %
Muy alto	< 55 mg/dl	< 85 mg/dl	1.º Cambios del estilo de vida 2.º Tratamiento farmacológico de alta intensidad si c-LDL > 55 mg/dl, que garantice una bajada del 50 %

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; Lp(a): lipoproteína (a).

Modificada de la referencia 5.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
3. 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):2439-54.
4. Arrarte V, Campuzano R, Alarcón JA, Aldama G, Barrios V, Bonanad C, et al. Comentarios a la guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(5):364-9.
5. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares de la SEA para el control del riesgo cardiovascular 2022. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34(3):130-79.

2023: EL AÑO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, EL AÑO DE LAS NUEVAS Y PROSPECTIVAS TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES. ¿PODEMOS CONVERTIR LA DISLIPEMIA EN UNA ENFERMEDAD RARA PARA 2024?

Banach M, Surma S, Toth PP. 2023: The year in cardiovascular disease – the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arc Med Sci.* 2023;19(6):1602-15.

Comentario

Este artículo es una excelente revisión de puesta al día en el tratamiento y una llamada de atención para todos los médicos que atendemos a pacientes dislipémicos para ser más proactivos y usemos todo el arsenal terapéutico del que disponemos para lograr los objetivos de control lipídico y disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), debido a que los trastornos lipídicos y la ECVA son la principal causa de muerte prematura en todo el mundo.

La terapia hipolipemiante es el enfoque más eficaz para la prevención de la ECVA, disminuyendo el riesgo de mortalidad por ECVA un 20 % en prevención primaria y en un 31 % en prevención secundaria en tratamiento con estatinas. Al mismo tiempo, plantean que el tratamiento con estatinas y el tratamiento hipolipemiante combinado se encuentran entre los fármacos mejor tolerados utilizados para controlar la ECVA, y refieren que el 93-95 % de los pacientes pueden ser tratados sin problemas de seguridad.

De forma muy acertada y audaz proponen que los pacientes obtienen los mayores beneficios del tratamiento hipolipemiante de acuerdo con tres principios clave. En primer lugar, cuanto antes comencemos el tratamiento de los trastornos lipídicos, mejor (“cuanto antes, mejor”), según la evidencia científica actual. En segundo lugar, el tratamiento hipolipemiante debe ser intensivo, de acuerdo con el principio “cuanto más bajo, mejor”, en base a una serie de estudios, ensayos y metaanálisis que confirman que la reducción más intensiva del colesterol unido a LDL (c-LDL) se asoció con una mayor reducción del riesgo de mortalidad total y cardiovascular en pacientes con niveles basales más altos de c-LDL que una reducción menos intensiva. En tercer lugar, el tratamiento hipolipemiante debe continuar durante toda la vida, de acuerdo con el principio de “cuanto más tiempo, mejor”, debido a que se asocia a mayores beneficios cardiovasculares.

A pesar de los beneficios del tratamiento hipolipemiante, el grado de consecución de objetivos de c-LDL recomendado por las guías no se logra en el 75 % de las personas. Solo 1/3 de los pacientes en Europa alcanzan sus objetivos de c-LDL. El objetivo terapéutico para los pacientes con un riesgo cardiovascular muy alto (c-LDL < 55 mg/dl) se alcanza solo en el 18 % de la población europea. A su vez, el objetivo de la c-LDL en el grupo de pacientes con riesgo cardiovascular extremo (< 40 mg/dl) es alcanzado por menos del 10 % de los pacientes. Los motivos más importantes de esta baja tasa de éxito terapéutico son dos: el uso de la terapia con estatinas de intensidad moderada en más del 50 % de los pacientes y la infrautilización grave de la terapia hipolipemiante combinada (< 10 %). El estudio más reciente de SANTORINI mostró solo una ligera mejora, ya que solo el 20,1 % alcanzó el objetivo de c-LDL (el 24 % de los pacientes de alto riesgo y el 18,6 % de los pacientes de muy alto riesgo). En este estudio, el 54,3 % de los pacientes usaron monoterapia con estatinas y terapia combinada en el 24 % de ellos. La combinación más utilizada fue una estatina con ezetimiba.

Analizan de forma muy exhaustiva todas las terapias eficaces para la reducción de lípidos a nuestra disposición, que ofrecen la posibilidad de individualizar el tratamiento, en función del riesgo cardiovascular (RCV), tipo de dislipemia y comorbilidades asociadas.

Recomiendan que, en pacientes de RCV muy alto y extremo, el tratamiento debe iniciarse con terapia hipolipemiente combinada, preferiblemente una combinación de dosis fija de estatinas de alta intensidad (EAI) con ezetimiba, que, según los resultados del estudio RACING, fue más efectiva y con menor tasa de abandonos. En pacientes no controlados con esta combinación recomiendan añadir al tratamiento de EAI con ezetimiba fármacos inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (i-PCSK9).

Pero alertan de que, a pesar de la eficacia probada de la terapia combinada EAI con ezetimiba e i-PCSK9, el 24 % de los médicos desescalan la dosis de estatinas añadiendo ezetimiba o i-PCSK9, reduciendo así el porcentaje esperado de pacientes que alcanzan su objetivo estratificado por riesgo para el c-LDL. Por lo tanto, es de vital importancia enfatizar que mientras se agrega ezetimiba o i-PCSK9 a EAI, la dosis de estatina no se reduzca a menos que el paciente experimente efectos secundarios relacionados con las estatinas.

Adicionalmente, analizan la eficacia y seguridad de ácido bempedoico, obicetrapib, inclisirán, olpasirán, evinacomab, olerzasén y volanesorsén y proponen un algoritmo para reducir los lípidos en pacientes con RCV alto o muy alto en el presente y el posible manejo prospectivo, incluyendo los fármacos que están siendo investigados. Con ello, los autores creen que las dislipemias inadecuadamente tratadas deberían ser un evento raro.

En resumen, en 2023 no tienen ninguna duda de que el tratamiento inmediato con dos fármacos es un tratamiento que da como resultado que un número significativamente mayor de pacientes estén en o por debajo del objetivo de c-LDL, con menos efectos secundarios y menor interrupción de la terapia.

Los autores concluyen que es inaceptable que los pacientes reciban un tratamiento ineficaz para los trastornos lipídicos disponiendo de muchas clases de fármacos hipolipemiantes efectivos y seguros. Los pacientes siguen estando infradiagnosticados e infratratados. Es necesario vencer la inercia del médico y la optimización del tratamiento para que la consecución de los objetivos se convierta en problemas relegados al pasado. Es de espe-

cial importancia la educación continua de los pacientes para aumentar la adherencia a la medicación y el cumplimiento a largo plazo de acuerdo con la conocida regla de que cuanto mayor sea la educación sanitaria, más adherente será el paciente. Realizar campañas bien diseñadas en los medios de comunicación y las redes sociales para luchar contra los movimientos antiestatinas y anti-teoría lipídica a nivel local y nacional.

TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES PARA LA PREVENCIÓN Y EL MANEJO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA ATENCIÓN PRIMARIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS POR PARES (PEER)

Dugré N, Lindblad AJ, Perry D, Allan GM, Braschi É, Falk J, et al. Lipid-lowering therapies for cardiovascular disease prevention and management in primary care: PEER umbrella systematic review of systematic reviews. *Can Fam Physician*. 2023;69(10):701-11.

Comentario

Esta revisión sistemática de revisiones sistemáticas sobre terapias hipolipemiantes para la prevención y el manejo de enfermedades cardiovasculares en Atención Primaria es una valiosa contribución al campo. Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo un importante problema de salud mundial y la comprensión de la eficacia y la seguridad de varios agentes hipolipemiantes es crucial para guiar la práctica clínica.

La inclusión en el estudio de una amplia gama de agentes hipolipemiantes, incluidos las estatinas, ezetimiba, i-PCSK9, fibratos, secuestradores de ácidos biliares, niacina y omega-3, proporciona una visión completa de las opciones disponibles. Este enfoque integral permite una comprensión más matizada de los beneficios y daños asociados con estas intervenciones.

Los hallazgos destacan la importancia de las estatinas como los fármacos hipolipemiantes más consistentes, demostrando una reducción signifi-

cativa de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y la mortalidad por todas las causas. La eficacia de las estatinas en la prevención cardiovascular primaria y secundaria subraya su importancia en la práctica clínica.

La revisión también arroja luz sobre la evidencia limitada para la prevención primaria cardiovascular, con la mayoría de los datos procedentes de ensayos de prevención secundaria. Esto enfatiza la necesidad de seguir investigando en entornos de prevención primaria para comprender mejor los beneficios potenciales de las terapias hipolipemiantes en personas sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

La inclusión de suplementos de omega-3 y éster etílico de ácido eicosaenoico como opciones potenciales para reducir la mortalidad cardiovascular se suma a la discusión, aunque sus efectos sobre otros resultados son menos pronunciados. El enfoque del estudio en los resultados orientados al paciente y la exclusión de estudios que dependen únicamente de marcadores sustitutivos asegura que los resultados tengan implicaciones prácticas para la toma de decisiones compartida en entornos clínicos.

Sin embargo, la revisión tiene sus limitaciones, como la exclusión de algunos medicamentos más nuevos, como el inclisiran. Además, el estudio reconoce las dificultades para extrapolar los resultados a una población de Atención Primaria más típica.

En conclusión, esta revisión sistemática de revisiones sistemáticas proporciona información valiosa sobre los beneficios y limitaciones de varias terapias hipolipemiantes para la prevención y el manejo de enfermedades cardiovasculares. Subraya el papel central de las estatinas en prevención primaria y de estatinas asociadas a ezetimiba en prevención secundaria en el ámbito de la Atención Primaria, al tiempo que destaca la necesidad de más investigación en contextos de prevención primaria.

INTERRUPCIÓN DE LAS ESTATINAS DESPUÉS DE LA REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Yamamoto K, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Ogita M, Tada T, et al. Statin Discontinuation After Coronary Revascularization. *Am J Cardiol.* 2023;207:479-89.

Comentario

Los autores examinaron el problema crucial de la adherencia a las estatinas y su impacto en los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) en la práctica del mundo real. La investigación, basada en datos de la Cohorte-3 del Registro CREDO-Kyoto, ofrece varios hallazgos notables.

En primer lugar, el estudio pone de manifiesto que, aproximadamente, uno de cada cinco pacientes interrumpe la terapia con estatinas dentro de un periodo de seguimiento medio de 6 años después de someterse a una revascularización coronaria. Esta tasa es significativamente más alta que lo que se observó en ensayos clínicos como ISCHEMIA y REVIVED, lo que pone de relieve la importancia de examinar la adherencia en el mundo real.

En segundo lugar, las razones de la interrupción de las estatinas fueron variadas, siendo la no adherencia, los efectos secundarios y el empeoramiento de las comorbilidades las causas más comunes. En particular, los pacientes que dejaron de fumar debido a la no adherencia a menudo eran más jóvenes, hombres, tenían síndrome coronario agudo y eran fumadores actuales, lo que subraya la necesidad de intervenciones específicas en este grupo.

El estudio también encontró una fuerte asociación entre la interrupción de las estatinas y la mortalidad posterior. Esta asociación fue válida por varias razones, a excepción de un pequeño grupo con errores de prescripción.

Los hallazgos enfatizan la importancia de abordar los problemas de adherencia a las estatinas en pacientes con enfermedad coronaria, especialmente en el contexto de la toma de decisiones compartida en torno a la revascularización coronaria. También destaca la necesidad de enfoques multidisciplinarios para mejorar la adherencia, controlar la intolerancia a las estatinas y educar a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios.

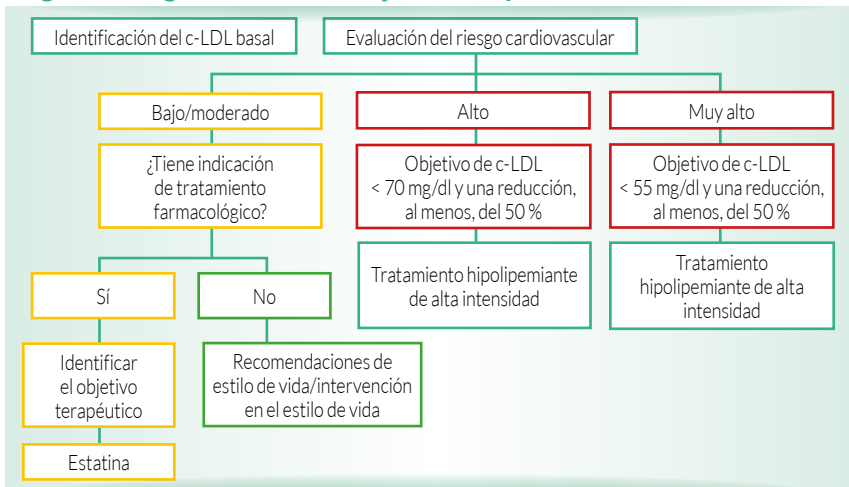
Sin embargo, algunas limitaciones en el estudio, como la alta prevalencia de pacientes con interrupción de la estatina por razones desconocidas y la falta de una adjudicación central de efectos secundarios, deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados.

Este estudio subraya el papel crítico de las estatinas en el manejo de la enfermedad coronaria y los desafíos que plantean la no adherencia y los efectos secundarios. Pide un enfoque integral para garantizar que los pacientes reciban todos los beneficios de la terapia con estatinas después de la revascularización coronaria en la práctica clínica del mundo real.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO ACTUALIZADO

Según todas las guías y tomando como base la guía de dislipemias del 2019 de las ESC/EAS¹, lo primero es realizar una valoración del riesgo cardiovascular (RCV) global de nuestro paciente, tal y como hemos visto en las guías anteriores. Una vez estimado, debemos realizar un plan terapéutico en función del RCV total, del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) basal y del c-LDL objetivo, a través del algoritmo expuesto en la figura 1.

Figura 1. Algoritmo de manejo de dislipemias



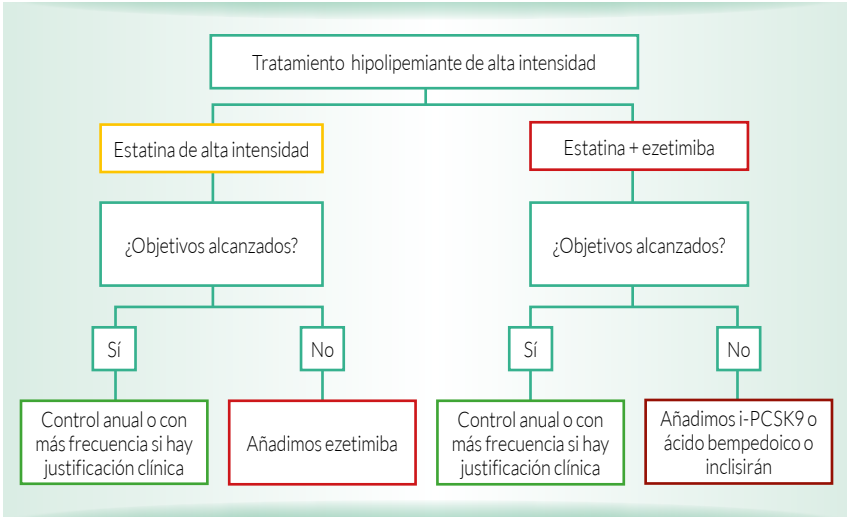
Elaboración propia.

Siguiendo este algoritmo, el primer escalón siempre son los cambios en el estilo de vida mediante la dieta y el ejercicio, según tanto las recomendaciones dietéticas y de ejercicio expuestas en las guías de ESC de 2021², como en los Estándares SEA 2022³. Estas medidas deben ir indicadas siempre en todos los pacientes, asociemos o no un tratamiento farmacológico. Y deben acompañar al individuo durante toda su vida, siendo responsabilidad de los profesionales explorarlas y pautarlas¹⁻³.

En cuanto al tratamiento farmacológico, hay discrepancias en la manera de proceder según las guías, no así en los objetivos. La guía de ESC/EAS 2019 nos indica que hay que ir desde el primer momento a conseguir el objetivo terapéutico, reevaluando al paciente si no se consigue, mientras que la guía de prevención de riesgo cardiovascular ESC 2021, nos recomienda realizar una aproximación en 2 pasos, siendo el primero una pauta más laxa, sin intentar conseguir los objetivos (para mejorar la tolerancia a los fármacos), y una optimización en un segundo paso, para alcanzar los objetivos terapéuticos². En todas las guías el punto de partida farmacológico son las estatinas, en monoterapia o asociadas a ezetimiba, cuando el descenso necesario del c-LDL supere la potencia en monoterapia de las estatinas.

Tras la primera intervención, hay que evaluar la respuesta al fármaco (ya que tiene variabilidad individual), que las guías lo sitúan a las 12 semanas. En este segundo momento, si no se han alcanzado los objetivos, sobre todo si es un paciente con enfermedad cardiovascular establecida o con RCV muy alto, se debe proponer un aumento de terapia, bien sea optimizando la estatina a dosis máximas toleradas o, si ya estamos en ellas, añadiendo un tercer tratamiento farmacológico. En este punto hay varias terapias: los ya conocidos inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (i-PCSK9), con restricciones para su tratamiento, el inclisiran y el ácido bempedoico⁴. Todas estas terapias están sujetas a visado de inspección médica dependiente de las comunidades.

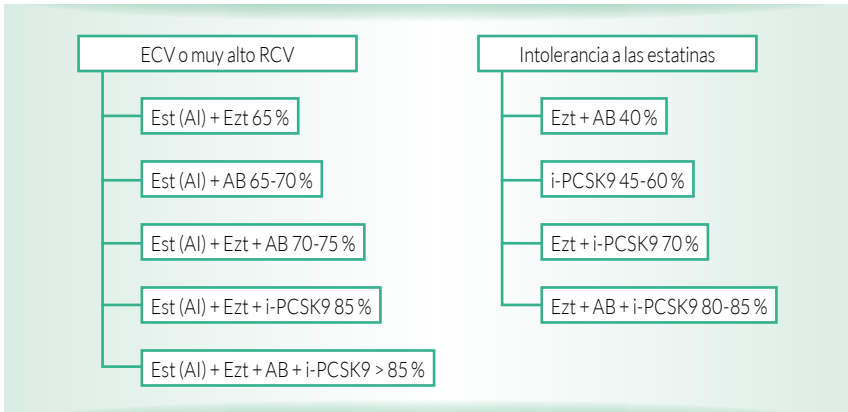
Figura 2. Tratamiento hipolipemiante en dislipemias



Elaboración propia.

Las cifras estimadas de bajada del c-LDL están resumidas en la figura 3^{1,2,5-8}.

Figura 3. Porcentaje estimado de bajada de c-LDL respecto al c-LDL basal



AB: ácido bempedoico; ECV: enfermedad cardiovascular; Est (AI): estatina de alta intensidad (atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina); Ezt: ezetimiba; i-PCSK9: inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; RCV: riesgo cardiovascular.

Modificado de referencias 1, 2, 7-9.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
3. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares de la SEA para el control del riesgo cardiovascular 2022. *Clin Investig Arterioscler.* 2022;34(3):130-79.
4. Burnett H, Fahrback K, Cichewicz A, Jindal R, Tarpey J, Durand A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(5):777-84.
5. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients with Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182-93.
6. Zhao X, Ma X, Luo X, Shi Z, Deng Z, Jin Y, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):86.
7. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203.
8. Banach M, Surma S, Toth PP. 2023: The year in cardiovascular disease – the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arc Med Sci.* 2023;19(6):1602-15.



ACCEDE AQUÍ
AL PODCAST

Patrocinado por

