



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



DOCUMENTO DE CONSENSO

Aproximación práctica del paciente con hipercolesterolemia en España. Documento de posicionamiento de SEMERGEN



S. Cinza-Sanjurjo^{a,b,c,d,e,f,*}, V. Pallarés-Carratalá^{d,f,g}, A. Díaz Rodríguez^{h,i},
D. Fierro-González^{i,j}, M. Turégano-Yedro^{d,k} y J. Polo-García^{d,f,k}

^a Centro de Salud Milladoiro, Área Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Instituto de Investigación de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

^d Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN

^e Agencia de Investigación de SEMERGEN

^f Junta directiva de SEMERGEN

^g Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

^h Centro de Salud Bembibre, Bembibre, León, España

ⁱ Grupo de Trabajo de Lípidos de SEMERGEN

^j Centro de Salud de Armunia, León, España

^k Centro de Salud Casar de Cáceres, Casar de Cáceres, Cáceres, España

Recibido el 11 de noviembre de 2024; aceptado el 22 de enero de 2025

PALABRAS CLAVE

Ácido bempedoico;
Control;
Colesterol;
Estatinas;
Ezetimiba;
Inclisiran;
Lípidos;
PCSK9.

Resumen La hipercolesterolemia, en concreto el aumento en el conjunto de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B y, en especial el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), junto con el descenso de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), constituyen la base etiopatogénica de la enfermedad vascular aterosclerótica. Múltiples ensayos clínicos han demostrado que la reducción del cLDL mediante el tratamiento hipolipemiante se asocia con un descenso significativo en el riesgo de presentar complicaciones vasculares. De esta forma, el cLDL constituye el principal objetivo terapéutico en el paciente con dislipemia. Desafortunadamente, las cifras actuales de control de cLDL siguen siendo muy bajas, en parte debido a una insuficiente intensificación del tratamiento hipolipemiante, pero también a la necesidad de disponer de nuevas herramientas que nos permitan lograr dichos objetivos. En el presente documento se revisan las distintas opciones terapéuticas hipolipemiantes, incluyendo los últimos tratamientos disponibles, y se realiza una aproximación práctica para lograr los objetivos de control de cLDL en los pacientes con hipercolesterolemia, así como en distintos subgrupos de pacientes.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scinzas@semergen.es (S. Cinza-Sanjurjo).

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2025.102460>

1138-3593/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/>).

KEYWORDS

Bempedoic acid;
Control;
Cholesterol;
Statins;
Ezetimibe;
Inclisiran;
Lipids;
PCSK9

Practical approach to the patient with hypercholesterolemia in Spain. SEMERGEN position statement

Abstract Hypercholesterolemia, specifically the increase in the set of lipoproteins containing apolipoprotein B and, in particular, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), together with the decrease in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) constitute the etiopathogenic basis of atherosclerotic vascular disease. Multiple clinical trials have shown that lowering LDL-C by lipid-lowering therapy is associated with a significant decrease in the risk of vascular complications. Thus, LDL-C is the main therapeutic target in patients with dyslipidemia. Unfortunately, current LDL-C control figures are still very low, partly due to insufficient intensification of lipid-lowering therapy, but also due to the need for new tools to achieve these goals. This paper reviews the different lipid-lowering treatment options, including the latest available therapies, and provides a practical approach to achieving LDL-C control goals in patients with hypercholesterolemia, as well as in different patient subgroups.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (CV) continúan siendo la primera causa de muerte en todo el mundo¹. En España, en el año 2023, los tumores se situaron como primera causa de muerte en 2023, seguidos por las enfermedades del sistema circulatorio (26,6% y 26,5%, respectivamente). Y es que en comparación con el año 2022, mientras que las muertes por tumores aumentaron un 0,2%, las muertes asociadas a las enfermedades del sistema circulatorio descendieron un 5,3%, entre otros motivos, por un mejor control de los factores de riesgo CV². En consecuencia, el mejor control de los factores de riesgo CV es fundamental para lograr este descenso de la mortalidad CV³.

En la base etiopatogénica de la enfermedad vascular aterosclerótica se encuentra la hipercolesterolemia, en concreto la elevación de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, en especial el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el descenso de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)⁴. Múltiples ensayos clínicos han demostrado que la reducción del cLDL mediante el tratamiento hipolipemiente se asocia con un descenso significativo en el riesgo de presentar complicaciones CV. De esta forma, el cLDL constituye el principal objetivo terapéutico en el paciente con dislipemia. Ahora bien, el objetivo de cLDL se debe ajustar en función del riesgo vascular. En consecuencia, es imprescindible estratificar el riesgo CV de nuestros pacientes. En la [tabla 1](#) se resume cómo estratificar el riesgo CV según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019 y 2021 y el consenso sobre nuevas terapias hipolipemiantes de diferentes sociedades científicas de 2024^{3,5,6}. Hay que señalar que en la estratificación del riesgo CV se debe plantear que cada grupo es excluyente, y para facilitar la estratificación se deben ir excluyendo patologías (enfermedad CV, enfermedad renal, hipercolesterolemia familiar, diabetes). Una vez excluidas dichas causas, en los sujetos aparentemente sanos la estratificación de riesgo vascular se debe realizar en función de las tablas *Systematic Coronary Risk Evaluation 2*

(SCORE2) y *Systematic Coronary Risk Evaluation 2 older persons* (SCORE2-OP) ([tabla 2](#)). Asimismo, también es importante considerar los factores modificadores del riesgo CV, como la obesidad, el sedentarismo, los antecedentes familiares de enfermedad vascular, la raza, o los determinantes socioeconómicos, entre otros, para poder afinar más en la correcta estratificación de riesgo CV^{3,5,6}.

Aunque en la actualidad el cLDL constituye la principal diana terapéutica en el paciente con dislipemia, existen determinados pacientes en los que habría que considerar otros parámetros lipídicos. Así, en personas con triglicéridos elevados, diabetes, obesidad o cLDL muy bajo, sería preferible la determinación del colesterol no-HDL, para el cribado, diagnóstico y tratamiento, así como la determinación del riesgo CV residual. Además, se recomienda el colesterol no-HDL para la estratificación de riesgo CV según SCORE2/SCORE2-OP. En cuanto a los objetivos de colesterol no-HDL, serían < 85 mg/dl y < 100 mg/dl, para los pacientes con un riesgo CV muy elevado y elevado, respectivamente. Asimismo, la apolipoproteína B (ApoB) tendría utilidad para la evaluación de riesgo vascular, tipificación de dislipidemias y caracterización del tamaño de partículas^{3,6}. La lipoproteína (a) (Lp(a)), sobre todo en sus niveles más elevados, tiene relación directa con el riesgo de desarrollar complicaciones CV. A diferencia de otros parámetros lipídicos, está determinada genéticamente en más de un 80%, por lo que suele ser bastante estable a lo largo de la vida y es poco sensible a los cambios en los estilos de vida. En consecuencia, se recomienda la determinación de Lp(a) una vez en la vida coincidiendo con la primera determinación del perfil lipídico, así como en aquellos pacientes que estén recibiendo tratamientos hipolipemiantes que modifiquen sus niveles, como los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) o inclisiran⁷.

En la población general se debe considerar el cribado de los factores de riesgo, incluido el perfil lipídico completo, de los varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 años o posmenopáusicas. Se debería repetir al menos cada 5 años, o antes si el paciente se encuentra cerca de

Tabla 1 Estratificación de riesgo vascular según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019 y 2021 y el consenso sobre nuevas terapias hipolipemiantes de diferentes sociedades científicas

Riesgo CV (objetivo cLDL)	ESC 2019	ESC 2021	SEC 2024
Riesgo extremo (< 40 mg/dl)	≥ 2 EVA	≥ 2 EVA	≥ 2 EVA - EVA y ≥ 2 de los siguientes: - SCA en joven (varón/mujer $< 55/65$ años) - Revascularización coronaria previa - DM - Enfermedad renal crónica moderada-grave (FG < 44 o ACR 30-300) - Enfermedad polivascular. - Lp(a) > 50 mg/dl - Hipercolesterolemia familiar + EVA
Riesgo muy elevado (< 55 mg/dl y $\geq 50\%$ reducción)	- Sin ninguna condición específica, SCORE $\geq 10\%$ - EVA clínica o documentada por imagen de manera inequívoca - DM con daño en órganos diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía.) o al menos 3 factores de riesgo mayores o DM1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años) - Enfermedad renal: - FG < 30 - Hipercolesterolemia familiar con EVA u otro factor de riesgo mayor	- Sin ninguna condición específica: - SCORE2 (< 50 años): $\geq 7,5\%$ - SCORE2 (50-69 años): $\geq 10\%$. - SCORE2-OP (≥ 70 años): $\geq 15\%$. - Pacientes con EVA (documentada por clínica o técnicas de imagen inequívocas) - DM tipo 1 > 40 años y DM tipo 2: - DM con EVA o LOD grave: ■ FG < 45 ■ FG 45-59 y ACR 30-300 ■ Proteinuria (ACR > 300) ■ Enfermedad microvascular ≥ 3 localizaciones (microalbuminuria, retinopatía, neuropatía). - Enfermedad renal: - FG < 30 - FG 30-44 y ACR > 30	- Sin ninguna condición específica: - SCORE2 (< 50 años): $\geq 7,5\%$ - SCORE2 (50-69 años): $\geq 10\%$ - SCORE2-OP (≥ 70 años): $\geq 15\%$ - Pacientes con EVA (sin criterios de riesgo extremo) - DM tipo 1 > 40 años y DM tipo 2: - DM con EVA o LOD grave: ■ FG < 45 ■ FG 45-59 y ACR 30-300 ■ Proteinuria (ACR > 300) ■ Enfermedad microvascular ≥ 3 localizaciones (microalbuminuria, retinopatía, neuropatía) - Enfermedad renal: - FG < 30 - FG 30-44 y ACR > 30 - Hipercolesterolemia familiar +3 factores asociados (tabaco, DM, HTA, obesidad, Lp(a) > 50 mg/dl, > 45 años o menopausia) - Estudios de imagen arteriosclerótica subclínica: - Calcio-Score ≥ 300 UA - Estenosis vascular $> 50\%$ 3-4 placas o enfermedad en diversos territorios
Riesgo elevado (< 70 mg/dl y $\geq 50\%$ reducción)	- Sin ninguna condición específica, SCORE ≥ 5-10% - DM sin daño en órganos diana, DM de duración ≥ 10 años u otro factor de riesgo adicional - Enfermedad renal: - FG 30-59 - Hipercolesterolemia familiar sin otros factores de riesgo mayores - Factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 310 mg/dl, cLDL > 190 mg/dl o presión arterial $\geq 180/110$ mmHg	- Sin ninguna condición específica: - SCORE2 (< 50 años): 2,5-7,5% - SCORE2 (50-69 años): 5-10% - SCORE2-OP (≥ 70 años): 7,5-15% - DM (tipo 1 > 40 años y DM tipo 2) sin EVA o LOD grave, que no cumplen los criterios de riesgo moderado - Enfermedad renal: - FG 30-44 y ACR < 30 - FG 45-59 y ACR 30-300 - FG ≥ 60 y ACR > 300 - Hipercolesterolemia familiar	- Sin ninguna condición específica: - SCORE2 (< 50 años): 2,5-7,5% - SCORE2 (50-69 años): 5-10% - SCORE2-OP (≥ 70 años): 7,5-15% - EVA, si expectativa de vida limitada, paciente muy frágil o muy anciano - DM (tipo 1 > 40 años y DM tipo 2) sin EVA o LOD grave, que no cumplen los criterios de riesgo moderado - Enfermedad renal: - FG 30-44 y ACR < 30 - FG 45-59 y ACR 30-300 - FG ≥ 60 y ACR > 300 - Hipercolesterolemia familiar - Estudios de imagen arteriosclerótica subclínica: - Calcio-Score 100-300 UA - Estenosis vascular $< 50\%$ 3-4 placas o enfermedad en diversos territorios - Lp(a) > 180 mg/dl

Tabla 1 (continuación)

Riesgo CV (objetivo cLDL)	ESC 2019	ESC 2021	SEC 2024
Riesgo moderado (< 100 mg/dl)	• Sin ninguna condición específica, SCORE ≥ 1-5% • DM tipo 1 < 35 años o tipo 2 < 50 años, con duración DM < 10 años, sin otros factores de riesgo	• Sin ninguna condición específica: ◦ SCORE2 (< 50 años): $< 2,5\%$ ◦ SCORE2 (50-69 años): $< 5\%$ ◦ SCORE2-OP (≥ 70 años): $< 7,5\%$ • DM (tipo 1 > 40 años y DM tipo 2 < 10 años), bien controlada, sin LOD ni factores riesgo de EVA: moderado	• Sin ninguna condición específica: ◦ SCORE2 (< 50 años): $< 2,5\%$ ◦ SCORE2 (50-69 años): $< 5\%$ ◦ SCORE2-OP (≥ 70 años): $< 7,5\%$ • DM (tipo 1 > 40 años y DM tipo 2 < 10 años), bien controlada, sin LOD ni factores riesgo de EVA • Lp(a) > 90 mg/dl
Riesgo bajo (< 116 mg/dl)	• Sin ninguna condición específica, SCORE $< 1\%$		• Sin ninguna condición específica: ◦ SCORE2 (< 50 años): $< 2,5\%$ ◦ SCORE2 (50-69 años): $< 5\%$ ◦ SCORE2-OP (≥ 70 años): $< 7,5\%$

ACR: cociente albúmina/creatinina (mg/g); DM: diabetes mellitus; ESC: *European Society of Cardiology*; EVA: enfermedad vascular aterosclerótica; FG: filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²); HTA: hipertensión arterial; Lp(a): lipoproteína (a); LOD: lesión órgano diana; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2*; SEC: Sociedad Española de Cardiología; UA: unidades Agatston.

Tabla realizada con datos de las referencias 3, 5, 6.

Tabla 2 Aspectos principales de las escalas de riesgo de estratificación de riesgo cardiovascular SCORE2/SCORE2-OP

	SCORE2/SCORE2-OP
Qué mide	Riesgo a 10 años de eventos cardiovasculares mortales y no mortales
Variables analizadas	Edad, sexo, fumador, presión arterial sistólica, colesterol no-HDL
Rango edad	SCORE2: 40-69 años SCORE2-OP: ≥ 70 años
Riesgo cardiovascular muy elevado	SCORE2: < 50 años: $\geq 7,5\%$; 50-69 años: $\geq 10\%$ SCORE2-OP (≥ 70 años): $\geq 15\%$
Riesgo cardiovascular elevado	SCORE2: < 50 años: 2,5 a $< 7,5\%$; 50-69 años: 5 a $< 10\%$ SCORE2-OP (≥ 70 años): 7,5 a $< 15\%$
Riesgo cardiovascular moderado	SCORE2: < 50 años: $< 2,5\%$; 50-69 años: $< 5\%$
Riesgo cardiovascular bajo	SCORE2-OP (≥ 70 años): $< 7,5\%$

SCORE2: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2*.

Tabla realizada con datos de las referencias 3, 5, 6.

los umbrales a partir de los cuales está indicado iniciar tratamiento. En caso de que el paciente tenga algún otro factor de riesgo CV, se debería realizar una analítica completa incluyendo el perfil lipídico, independientemente de la edad, para realizar una estratificación de riesgo vascular adecuada, que ayude a determinar el tipo de tratamiento en base a los objetivos terapéuticos^{3,5,6,8}. De acuerdo con el documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles, se recomienda realizar dos determinaciones separadas 1-2 semanas antes de iniciar el tratamiento hipolipemiente, excepto en los pacientes con un riesgo CV muy elevado o tras un evento CV, en los que está indicado iniciar tratamiento farmacológico de alta potencia (con capacidad para descender el nivel de LDL al menos un 50%)⁸.

Después de iniciar el tratamiento hipolipemiente, se debería repetir el perfil lipídico a las 4-6 semanas tras un

evento vascular aterosclerótico agudo y a las 4-12 semanas en el resto. Una vez alcanzados los objetivos lipídicos, la analítica se debería repetir a los seis meses en un primer momento, para confirmar el cumplimiento de los objetivos terapéuticos, para posteriormente realizar controles anuales siempre que se mantenga la adherencia terapéutica^{6,8}. El panel lipídico básico debería incluir colesterol total, cHDL, cLDL, colesterol no-HDL y triglicéridos, así como la Lp(a) una vez en la vida. Además, también resultan de interés la determinación de las concentraciones de lipoproteínas «aterogénicas», como la ApoB, y algunos índices aterogénicos, como triglicéridos/cHDL o cLDL/ApoB, que nos pueden ayudar a reclasificar el riesgo cardiovascular de los pacientes, al alza, y plantearnos objetivos terapéuticos más estrictos^{5,8}. Por último, el cribado y la detección de la hipercolesterolemia familiar son objetivos a tener en cuenta en atención primaria. Para ello, lo más coste-efectivo consiste

en el cribado en cascada familiar de los casos índices. Además de ello, se debe realizar una búsqueda oportunista de la hipercolesterolemia familiar en todo paciente con colesterol total > 300 mg/dl o enfermedad CV prematura o xantomas tendinosos en el paciente o en un familiar de primer grado⁹.

Tratamientos hipolipemiantes

La adquisición de hábitos de vida cardiosaludables es fundamental en los sujetos con dislipemia^{3,5,6}. En todo paciente con dislipemia se debería recomendar una dieta saludable, basada en un estilo mediterráneo, así como la práctica de ejercicio físico de manera regular¹⁰⁻¹⁴. El estudio PREDIMED demostró que en pacientes con un elevado riesgo CV, pero sin enfermedad CV, en comparación con la dieta control (consejos sobre dieta baja en grasas), el seguimiento de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o nueces se asoció con una reducción significativa del 31% y del 28%, respectivamente, en el riesgo de eventos CV mayores (muerte CV, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal) tras una mediana de seguimiento de 4,8 años¹⁰.

En base a este patrón dietético, las recomendaciones generales sobre la dieta incluyen³:

- Pérdida de peso para personas con sobrepeso u obesidad.
- Dieta sana, en nuestro medio, preferiblemente la dieta mediterránea.
- Dieta basada en productos vegetales (frente a productos animales).
- Los ácidos grasos saturados deben representar < 10% de la ingesta calórica total, siendo sustituidos por ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados. Disminuir al máximo los ácidos grasos insaturados trans.
- Consumo total de sal < 5 g/día.
- 30-45 g de fibra diarios.
- ≥ 200 g de fruta al día y ≥ 200 g de verduras al día.
- Reducir el consumo de carne roja a 350-500 g a la semana, y consumir pescado 1-2 veces por semana.
- Limitar el consumo de alcohol y evitar bebidas azucaradas.

Con respecto al ejercicio físico, son numerosos los estudios que han demostrado los efectos beneficiosos de la práctica del ejercicio físico sobre los parámetros lipídicos¹¹. Así, el entrenamiento físico disminuye significativamente la concentración de triglicéridos en sangre y aumenta los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), así como el tamaño de las partículas de cLDL, lo que lo hace especialmente beneficioso en el caso de pacientes con dislipemia aterogénica¹². Las recomendaciones generales sobre la actividad física incluyen:³

- Realizar al menos 150-300 minutos a la semana de actividad física de intensidad moderada o 75-150 minutos a la semana de actividad física aeróbica vigorosa o una combinación equivalente, adaptada a la edad y condición física del sujeto. Si esto no es posible, tratar de mantenerse tan activo como sea posible, según el estado de salud y la capacidad física de cada paciente.
- Reducir el tiempo de sedentarismo a lo largo del día.

- Combinar la actividad física aeróbica con ejercicios de fuerza, al menos 2 días a la semana.

El tratamiento farmacológico hipolipemiente es necesario en muchos pacientes con dislipemia para lograr los objetivos de control de cLDL. La intensidad del tratamiento hipolipemiente (solo o en combinación) se debe ajustar en función de la reducción de cLDL que sea necesaria para lograr los objetivos de cLDL. En este sentido, podríamos hablar de terapia hipolipemiente de alta intensidad la que es capaz de lograr reducciones > 50% de cLDL, y de muy alta intensidad para reducciones > 70% de cLDL. Así, se recomienda el tratamiento farmacológico hipolipemiente, además de los cambios en el estilo de vida^{5,13}:

- Pacientes con riesgo CV bajo-moderado:
 - cLDL 116-190 mg/dl: considerar alimentos funcionales o tratamiento farmacológico.
 - cLDL > 190 mg/dl: iniciar tratamiento farmacológico hipolipemiente de alta intensidad.
- Pacientes con riesgo CV alto:
 - cLDL 70-115 mg/dl: iniciar tratamiento farmacológico si no se logran los objetivos.
 - cLDL ≥ 116 mg/dl: iniciar tratamiento farmacológico hipolipemiente de alta intensidad.
- Pacientes con riesgo CV muy alto:
 - cLDL 55-70 mg/dl: iniciar tratamiento farmacológico hipolipemiente.
 - cLDL ≥ 70 mg/dl: iniciar tratamiento farmacológico hipolipemiente de alta/muy alta intensidad
- Pacientes con riesgo CV extremo:
 - cLDL 40-55 mg/dl: iniciar tratamiento farmacológico hipolipemiente.
 - cLDL ≥ 55 mg/dl: Iniciar tratamiento farmacológico hipolipemiente de alta/muy alta intensidad.

En la actualidad disponemos de numerosos tratamientos hipolipemiantes con diferentes mecanismos de acción, que han demostrado, solos o en combinación, reducir el cLDL de manera eficaz y segura, y que van a permitir alcanzar los objetivos de control en los pacientes con dislipemia⁵. No obstante, es importante destacar que el beneficio de la reducción de las complicaciones CV asociadas al descenso de cLDL depende, no tanto del mecanismo de acción específico del fármaco hipolipemiente *per se*, como de la intensidad con la que reduce el cLDL¹⁵. Así, se estima que por cada reducción de 1 mmol/l (38,7 mg/dl) del cLDL, descienden los eventos vasculares mayores en un 23% para las estatinas y un 25% para las no estatinas ($p < 0,001$ en ambos casos respecto al placebo; P interacción = 0,72)¹⁵. Por otra parte, no se ha observado un umbral por debajo del cual sea perjudicial reducir el cLDL, esto es, no se ha demostrado una curva en J y, en consecuencia, disminuir las cifras de cLDL no solo es seguro, sino que muestra beneficios clínicos^{16,17}.

Los alimentos funcionales, además de su valor nutricional, proporcionan beneficios mensurables adicionales, entre los que se incluye la reducción en las cifras de colesterol, tras la adición, modificación y/o retirada de un componente. Ejemplos de alimentos funcionales son los productos lácteos y margarinas fortificadas con fitoesteroles o estanoles^{18,19}. En cambio, los nutraceuticos son derivados de alimentos

y/o productos naturales, con efecto biológico, y que se presentan en forma de cápsulas, comprimidos, tabletas u otras preparaciones galénicas^{18,20}. El consumo de ambos ha aumentado de manera marcada en los últimos años. Dentro de los nutracéuticos existen distintos tipos, con mecanismos diferentes de acción. Existen distintas presentaciones, aislados o en combinación. No todos los nutracéuticos tienen las mismas evidencias científicas ni han demostrado el mismo beneficio a la hora de reducir el cLDL. Por ejemplo, la combinación de levadura roja de arroz, berberina y policosanoles ha mostrado reducciones significativas de cLDL en torno al 15-30%, lo que equivaldría en términos de equipotencia a una estatina de baja intensidad²¹. Estarían indicados en pacientes con un riesgo CV bajo/moderado, que no pueden o no quieren tomar estatinas u otros tratamientos hipolipemiantes, y no logran los objetivos de control de cLDL a pesar de los cambios en el estilo de vida. Se pueden tomar de manera aislada o asociados a otros tratamientos hipolipemiantes²⁰.

Sin duda, las estatinas constituyen el tratamiento hipolipemiante de base para reducir el cLDL en el paciente con hipercolesterolemia, tanto en pacientes sin un evento vascular previo, como en aquellos que ya lo han presentado. Además, ese beneficio ocurre en todo el espectro de edad, incluyendo los pacientes más ancianos. De hecho, en los pacientes más ancianos, si bien en términos relativos el beneficio CV es similar al de los más jóvenes, en términos absolutos el beneficio es todavía mayor, ya que tienen un mayor riesgo absoluto de presentar complicaciones vasculares²²⁻²⁴.

Los beneficios de la combinación de una estatina más ezetimiba en comparación con estatinas en monoterapia en pacientes que habían tenido un síndrome coronario agudo fue demostrado en el estudio IMPROVE-IT, con una reducción significativa del cLDL del 60-65% con respecto a los valores basales y de los eventos CV del 6% en comparación con las estatinas en monoterapia²⁵. En cuanto a los inhibidores PCSK9, de media producen descensos del cLDL en torno al 60-75%, pero también de otros parámetros lipídicos relevantes como la ApoB (59%), la Lp(a) (36%) o el colesterol no-HDL (65%)²⁶. El estudio FOURIER con evolocumab en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica y el ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab en sujetos con un síndrome coronario agudo mostraron, en comparación con el grupo control, una reducción significativa del 15% en el riesgo de eventos vasculares mayores^{27,28}.

Recientemente se ha incorporado al arsenal terapéutico el ácido bempedoico y el inclisiran. El ácido bempedoico disminuye la síntesis del colesterol intracelular a través de la inhibición de la enzima adenosina trifosfato-citrato liasa. Al ser un profármaco que necesita activarse en el hígado, pero no en el músculo esquelético, presenta un menor riesgo de efectos adversos a este nivel. De media, el ácido bempedoico produce una reducción del cLDL en torno al 17-29% de media, en función de si se combina con estatinas y la potencia de estas. Cuando se combina el ácido bempedoico con la ezetimiba, la reducción del cLDL se sitúa en torno al 38%^{29,30}. El ensayo clínico CLEAR Outcomes demostró en 13.970 pacientes con un elevado o muy elevado riesgo CV y niveles elevados de cLDL tratados con estatinas a baja dosis, sin estatinas y/o con ezetimiba, que en comparación

con el grupo control, el tratamiento con ácido bempedoico 180 mg/día se asociaba con una reducción significativa del 13% en la variable primaria del estudio (MACE-4: muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria) y del 15% en el MACE-3 (muerte CV, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal). En ambos grupos aproximadamente el 22-23% tomaban estatinas y el 11,5%, ezetimiba. El beneficio del ácido bempedoico en la reducción de eventos CV fue independiente del empleo concomitante de estos tratamientos³¹.

Inclisiran es un ARN de interferencia pequeño que interfiere con el ARN que codifica PCSK9, produciendo de esta forma el silenciamiento selectivo de la expresión génica de la PCSK9 en los hepatocitos, disminuyendo así la concentración de PCSK9 y secundariamente incrementando el reciclado y la expresión del receptor del cLDL en la superficie celular de los hepatocitos, lo que incrementa la recaptación de cLDL, y disminuye la concentración de cLDL. Este mecanismo de acción permite su administración subcutánea bianual (excepto la segunda dosis, que se pauta a los 3 meses), a diferencia de los inhibidores PCSK9, que se administran cada 2 o 4 semanas³². Su administración se asocia con reducciones del cLDL de alrededor del 50%, además de producir descensos significativos de otros parámetros lipídicos relevantes, como la ApoB (39%), la Lp(a) (19%) o el colesterol no-HDL (43%)³³. Actualmente están en marcha los ensayos clínicos en fase 3 sobre el impacto del tratamiento con inclisiran sobre los eventos CV. Sin embargo, análisis secundarios de estudios ya publicados sugieren un beneficio en este sentido, en línea con su capacidad para reducir el cLDL³⁴.

En el presente documento nos hemos enfocado en el tratamiento para reducir el cLDL, que es donde hay una mayor evidencia del beneficio del tratamiento hipolipemiante. Si bien la elevación de triglicéridos se asocia con un mayor riesgo de presentar eventos CV, es en el estudio REDUCE-IT, en el que un fármaco con capacidad para disminuir los niveles de triglicéridos, además de tener propiedades antiinflamatorias y antiagregantes, demuestra una reducción de eventos CV, si bien este efecto beneficioso va más allá de la capacidad de icosapento de etilo para reducir los niveles de triglicéridos. Y es que el icosapento de etilo, un éster etílico del ácido eicosapentaenoico altamente purificado, mostró en el estudio REDUCE-IT que la administración de 2 cápsulas cada 12 horas en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica o diabetes con otros factores de riesgo en tratamiento con estatinas, y niveles de cLDL 40-100 mg/dl y triglicéridos entre 150-499 mg/dl, se asociaba con una reducción significativa del 25% en el riesgo de la variable primaria, compuesta por muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria o angina inestable, pero con un leve aumento en la incidencia de fibrilación auricular y hemorragias no mortales³⁵. Dado que no tiene un efecto significativo sobre las cifras de cLDL, el beneficio de este fármaco, que no es extensible a otros preparados de omega-3, de composición diferente, se ha relacionado con su capacidad para reducir los niveles de triglicéridos, además de tener efectos antiinflamatorios y antiagregantes, de mejorar la función endotelial y de estabilizar la capa fibrosa de la placa aterosclerótica³⁶.

Tabla 3 Tratamientos hipolipemiantes y capacidad estimada para reducir el colesterol LDL

Reducción cLDL	Alternativas terapéuticas	
	Monoterapia	Terapia combinada
20-25%	• Nutracéuticos con evidencia científica (preferible combinación) • Estatinas de baja intensidad^a • Ezetimiba • Ácido bempedoico	
25-40%	• Estatinas moderada intensidad	• Estatinas baja intensidad + ezetimiba • Estatinas baja intensidad + ácido bempedoico
40-50%		• Estatinas moderada intensidad^b + ezetimiba • Estatinas moderada intensidad + ácido bempedoico • Ezetimiba + ácido bempedoico
50%	• Estatinas de alta intensidad • Inclisirán	
60%		• Estatinas de alta intensidad^c + ácido bempedoico
60-65%	• Inhibidores PCSK9	• Estatinas de alta intensidad + ezetimiba
70%		• Estatinas de alta intensidad + ezetimiba + ácido bempedoico
75%		• Estatinas de alta intensidad + inclisirán
80-85%		• Estatinas de alta intensidad + inhibidores PCSK9
> 85%		• Estatinas de alta intensidad + ezetimiba + inhibidores PCSK9 • Estatinas de alta intensidad + ezetimiba + ácido bempedoico + inclisirán

^a Estatinas de baja intensidad: simvastatina 10 mg; pravastatina 10-30 mg; lovastatina 20 mg, fluvastatina 20-40 mg; pitavastatina 1 mg.

^b Estatinas de moderada intensidad: atorvastatina 10-20 mg; rosuvastatina 5-10 mg; simvastatina 20-40 mg; pravastatina 40-80 mg; lovastatina 40 mg; fluvastatina XL 80 mg; fluvastatina 40 mg bid; pitavastatina 2-4 mg.

^c Estatinas de alta intensidad: atorvastatina 40-80 mg; rosuvastatina 20-40 mg.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla realizada con datos de las referencias 5, 13, 30, 43, 44.

Aproximación práctica desde atención primaria para lograr el control del cLDL en los pacientes con dislipemia

Estudios recientes muestran que en la actualidad el control de cLDL es francamente mejorable en España. Así, en el observatorio de la dislipemia, en el que se incluyeron un total de 4.010 pacientes, de los que el 61% tenían un riesgo CV muy elevado, el adecuado control de cLDL se alcanzó en el 31% de los pacientes (los médicos consideraban que el 62% de estos pacientes habían logrado las metas de control). En cuanto al tratamiento hipolipemiante, un tercio tomaba estatinas de alta intensidad, el 32% estatinas/ezetimiba, y el 4% inhibidores PCSK9. Solo en un tercio de los pacientes con mal control de cLDL se realizó algún cambio en el tratamiento hipolipemiante³⁷. En el estudio IBERICAN, en 3.000 pacientes atendidos en atención primaria el grado de control de cLDL fue del 25,8%, mientras que el estudio TERESA AP mostró que los médicos de atención primaria consideraban que los pacientes tenían unas cifras más elevadas de control de cLDL^{38,39}. En otro trabajo realizado en pacientes que habían tenido un síndrome coronario agudo se objetivó que con la aplicación del consenso de la Sociedad Española de Cardiología, que recomendaba pasar del tratamiento hipolipemiante escalonado a pautar el tratamiento individualizado en función del cLDL basal del paciente para

lograr el control adecuado (< 55 mg/dl), este pasó del 33,5% al 45,6%, lo que se debió principalmente a un mayor uso del tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba⁴⁰. En Europa, tanto el estudio SANTORINI como el DA VINCI han mostrado cifras incluso más bajas de control, tanto en prevención primaria como en secundaria, en parte debido a un bajo uso del tratamiento hipolipemiante disponible en ese momento (estatinas, ezetimiba e inhibidores PCSK9), pero también a la necesidad de disponer de nuevos tratamientos hipolipemiantes^{41,42}. En resumen, todos estos estudios muestran que el control actual de cLDL es francamente mejorable, y esto se debe a tres motivos fundamentales: una falsa percepción del control adecuado de los pacientes, un empleo insuficiente de la terapia hipolipemiante, y la necesidad de disponer de nuevas herramientas terapéuticas^{37,42}.

En los últimos años se ha producido una evolución en el enfoque a la hora de actuar sobre el paciente con dislipemia. Así, si en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019 se recomendaba seguir un tratamiento escalonado (comenzar con estatinas, si no se controla añadir ezetimiba y finalmente inhibidores PCSK9)⁶, en la actualidad se ha pasado al concepto *fire to target*, esto es, teniendo en cuenta la capacidad que tienen los tratamientos hipolipemiantes (solos o en combinación) para reducir el cLDL (tabla 3), emplear aquellos tratamientos que sean capaces de lograr los objetivos de control cLDL en fun-

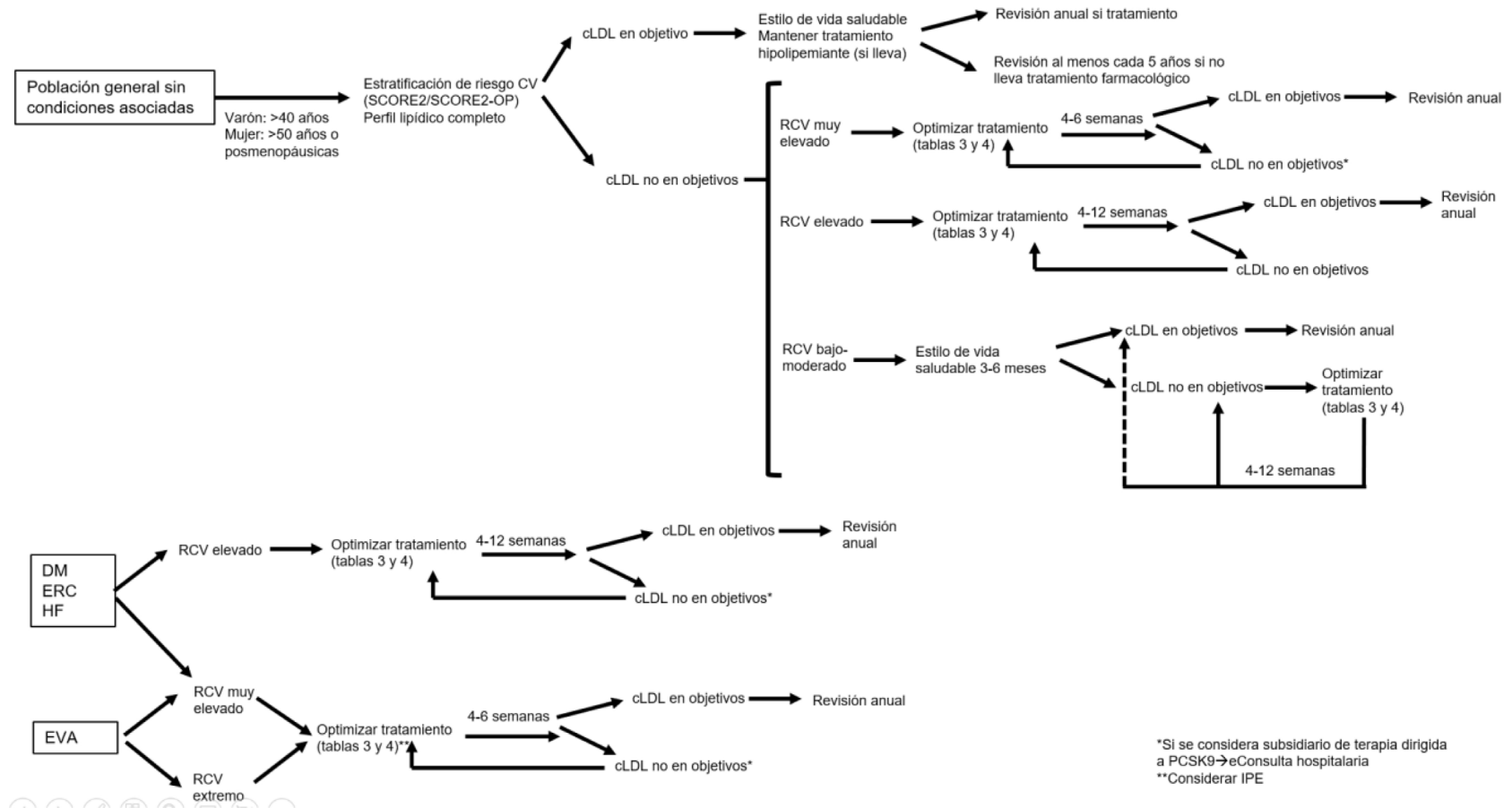


Figura 1 Algoritmo de manejo de la hipercolesterolemia en atención primaria.

cLDL: colesterol LDL; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; EVA: enfermedad vascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar; IPE: icosapento de etilo; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2*.

Figura realizada en base a referencias 5, 13, 30, 43-46.

Tabla 4 Reducción inicial de colesterol LDL necesaria para lograr los objetivos de control en los pacientes en función del riesgo vascular y el colesterol basal de los pacientes

Reducción inicial estimada cLDL	Riesgo CV: cLDL basal
Reforzar estilo de vida saludable	Bajo: < 116 mg/dl
20-25% ^a	Moderado: < 100 mg/dl
	Bajo: 116-140 mg/dl
25-40% ^a	Moderado: 100-130 mg/dl
	Bajo: > 140 mg/dl
40-50% ^a	Moderado: 130-160 mg/dl
50%	Moderado: > 160 mg/dl
	Alto: > 70 a < 100 mg/dl
	Muy alto: > 55 a < 100 mg/dl
	Extremo: > 40 a < 80 mg/dl
65%	Alto: ≥ 100-170 mg/dl
	Muy alto: ≥ 100-155 mg/dl
	Extremo: ≥ 80-120 mg/dl
75%	Alto: 170-200 mg/dl
	Muy alto: 155-190 mg/dl
	Extremo: 120-170 mg/dl
≥ 80%	Alto: > 200 mg/dl
	Muy alto: > 190 mg/dl
	Extremo: > 170 mg/dl

^a Antes de valorar tratamiento farmacológico, plantear 3-6 meses de cambios en estilo de vida.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular.

Tabla realizada con datos de las referencias 5, 13, 30, 43, 44.

ción del riesgo CV y del cLDL del que parta el paciente (tabla 4) y, en caso de que no sea suficiente, optimizar el tratamiento en la siguiente revisión (fig. 1)^{5,13,30,43-46}. Esta aproximación es fundamental para disminuir la inercia clínica, esto es, la no optimización del tratamiento hipolipemiente, a pesar de que el paciente no logra los objetivos de control^{5,13,40}. En este contexto, el enclave óptimo para el control de los diferentes factores de riesgo CV, y en particular la hipercolesterolemia, es la atención primaria.

En nuestro medio, es importante considerar las condiciones de reembolso dentro del Sistema Nacional de Salud, en particular con el ácido bempedoico⁴⁷ y las terapias dirigidas a inclisiran o PCSK9⁴⁸⁻⁵⁰. El ácido bempedoico se encuentra financiado en caso de pacientes en prevención secundaria o hipercolesterolemia familiar heterocigota, cuando el paciente no logre los objetivos de control a pesar del tratamiento con estatinas y ezetimiba o ezetimiba en intolerantes a estatinas. Se puede prescribir directamente desde atención primaria. En cuanto a la terapia dirigida a PCSK9 (alirocumab, evolocumab, inclisiran), los anticuerpos antiPCSK9 (alirocumab y evolocumab) se encuentran financiados en el caso de pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (alirocumab y evolocumab) y/o hipercolesterolemia familiar heterocigota (alirocumab y evolocumab) y/o hipercolesterolemia familiar homocigota (evolocumab) con cLDL > 100 mg/dl, con la dosis máxima tolerada de estatinas o contraindicación/intolerancia a estatinas. Asimismo, inclisiran es una opción de tratamiento en pacientes

con enfermedad vascular aterosclerótica establecida y/o hipercolesterolemia familiar heterocigótica cuando no se consigue alcanzar los objetivos terapéuticos de cLDL a pesar del tratamiento intensivo con estatinas con o sin ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se dispone de datos de morbilidad CV con inclisiran, a diferencia de lo que ocurre con alirocumab y evolocumab. Es importante destacar que la terapia dirigida a PCSK9 se considera medicación de uso hospitalario, y que por lo tanto no se puede prescribir directamente desde atención primaria, sino que se tiene que prescribir desde el hospital (cardiología, medicina interna, geriatría y endocrinología principalmente). Por ello, en cuanto se identifique a un paciente que pudiese ser subsidiario de estos tratamientos, habría que realizar interconsulta (eConsulta, derivación), según los casos.

Manejo de la dislipemia en situaciones específicas

Enfermedad vascular aterosclerótica

La enfermedad vascular aterosclerótica incluye a los pacientes con cardiopatía isquémica (síndrome coronario agudo, cardiopatía isquémica crónica, revascularización coronaria percutánea o quirúrgica), enfermedad cerebrovascular aterosclerótica (ictus, ataque isquémico transitorio) y enfermedad arterial periférica aterosclerótica (carótida, claudicación intermitente, etc.)³. El paciente puede encontrarse sintomático o no (paciente estabilizado o detección mediante pruebas diagnósticas, principalmente de imagen)^{3,5,6}. En cualquiera de los casos, el objetivo general es un cLDL < 55 mg/dl y una reducción del cLDL de al menos el 50% con respecto al cLDL que tiene el paciente en el momento del diagnóstico de enfermedad vascular. Hay determinadas circunstancias en las que el paciente se beneficiará claramente de un objetivo más estricto (< 40 mg/dl), como aquellos con 2 eventos vasculares ateroscleróticos, si bien en las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología, junto con SEMERGEN y otras sociedades científicas, se ha ampliado este grupo, como también se recomienda un objetivo menos estricto (< 70 mg/dl) en aquellos sujetos más frágiles y/o con una expectativa de vida limitada⁵. Dado que en este grupo de pacientes los objetivos de control son más estrictos, solo un pequeño porcentaje de pacientes se va a controlar con estatinas de alta intensidad, requiriendo desde el inicio en la mayoría de los casos la terapia hipolipemiente combinada, preferentemente con ezetimiba (tratamiento hipolipemiente de alta intensidad)^{5,13,40,43}. Al ser un grupo que tiene un riesgo muy elevado de presentar un nuevo evento vascular, es imprescindible lograr el control precoz del cLDL. Por ello, si no se logra el control con la primera aproximación, habrá que optimizar el tratamiento hipolipemiente, no más allá de las 4-6 semanas del inicio/cambio del tratamiento^{5,43}. Por otra parte, en esta población se debería considerar el tratamiento con icosapento de etilo 4 g/día, con el fin de disminuir el riesgo residual³⁵.

Tabla 5 Criterios de sospecha de hipercolesterolemia familiar

Variable	Puntuación	Posibilidad diagnóstica
<i>Historia familiar</i>		
- Familiar de primer grado con antecedentes de CI precoz y/o	1	- HF definida: > 8
- Familiar de primer grado con cLDL >percentil 95	2	- HF probable: 6-8
- Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal y/o	2	- HF posible: 3-5
- Niños < 18 años con cLDL >percentil 95	1	- HF improbable: < 3
<i>Antecedentes personales</i>		
- Enfermedad coronaria prematura 2	2	
- Enfermedad cerebrovascular o periférica prematura	1	
<i>Exploración física</i>		
- Xantomas tendinosos	6	
- Arco corneal < 45 años	4	
<i>Niveles cLDL</i>		
- > 330 mg/dl (> 8,5 mmol/l)	8	
- 250-329 mg/dl (6,5-8,4 mmol/l)	5	
- 190-249 mg/dl (5,0-6,4 mmol/l)	3	
- < 190 mg/dl (5,0 mmol/l)	1	
<i>Análisis genético</i>		
Mutación conocida del gen del receptor de las cLDL	8	

CI: cardiopatía isquémica; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HF: hipercolesterolemia familiar.

Tabla realizada con datos de la referencia 55.

Enfermedad renal crónica

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un riesgo especialmente elevado de presentar complicaciones vasculares durante el seguimiento⁵¹. De hecho, según las escalas de estratificación de riesgo, estos pacientes se clasifican en pacientes con un riesgo vascular elevado (objetivo cLDL < 70 mg/dl y reducción $\geq$ 50%) o muy elevado (objetivo cLDL < 55 mg/dl y reducción $\geq$ 50%) (tabla 1)^{3,5,6}. Las alteraciones del metabolismo lipídico son frecuentes en estos pacientes ya desde las fases iniciales de la enfermedad, con elevaciones en los niveles de triglicéridos y disminución del cHDL, además de un incremento de las partículas LDL pequeñas y densas, y de las concentraciones de Lp(a). En consecuencia, estas alteraciones del perfil lipídico son especialmente aterogénicas^{3,5,6}. Diferentes estudios han mostrado que estos pacientes se benefician de la terapia hipolipemiente intensiva, incluyendo la terapia hipolipemiente oral combinada y los inhibidores PCSK9^{52,53}. Sin embargo, parece que este beneficio de la reducción de cLDL no sería tan evidente en los pacientes en diálisis⁵⁴. Las guías y consensos recomiendan en el paciente con enfermedad renal crónica un manejo similar al del resto de pacientes con riesgo CV alto o muy alto, excepto en el caso de los pacientes en diálisis, donde no se recomienda comenzar el tratamiento con estatinas o estatina/ezetimiba, pero sí continuar con el tratamiento hipolipemiente si ya lo tomaban en el momento de iniciar la diálisis^{3,5,6}.

Hipercolesterolemia familiar

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar tienen un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones vasculares de forma prematura¹³. En aquellos pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz,

xantomas y/o arco corneal, o que hayan desarrollado enfermedad vascular precoz, o que tengan xantomas tendinosos o arco corneal en jóvenes, o bien cifras de cLDL muy elevadas, se debe sospechar la presencia de hipercolesterolemia familiar, que deberá confirmarse con el diagnóstico genético (tabla 5)^{9,55}. Para la estratificación de riesgo de estos pacientes no hace falta emplear la escala SCORE2, si bien se han desarrollado escalas específicas para perfilar mejor el riesgo vascular individual de esta población^{56,57}. En cualquier caso, estos pacientes, al tener un riesgo vascular elevado/muy elevado de presentar enfermedad vascular y tener cifras basales de cLDL altas, requieren del empleo de terapia intensiva hipolipemiente para lograr los objetivos de control de cLDL^{5,13}.

Diabetes mellitus

La gran mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un riesgo CV elevado o muy elevado^{58,59}. En cuanto al perfil lipídico, en estos sujetos es frecuente la presencia de dislipemia aterogénica [elevaciones en los niveles de triglicéridos y disminución del cHDL, además de un incremento de las partículas LDL pequeñas y densas y de las concentraciones de Lp(a)]⁶. En consecuencia, en estos pacientes pequeñas elevaciones del cLDL son particularmente dañinas, por lo que es fundamental lograr los objetivos de control. El objetivo primario para el control lipídico en la población con diabetes debería ser el cLDL o el colesterol no-HDL, de acuerdo con el riesgo vascular, y como objetivo secundario, unos niveles de triglicéridos < 200 mg/dl^{5,13}. Para ello, en la mayoría de los casos va a ser necesario el uso de la terapia intensiva hipolipemiente, bien mediante el empleo de estatinas de alta intensidad, o más frecuentemente mediante la combinación de tratamientos hipolipemientes^{5,13}. Aunque las estatinas de alta intensidad, sobre todo a las dosis

más elevadas, puedan tener un efecto diabetogénico moderado, principalmente en aquellos sujetos con unas cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c) próximas al diagnóstico de diabetes, el beneficio clínico en cuanto a la prevención de eventos vasculares es mucho mayor que este potencial riesgo, por lo que este hecho no debería disuadirnos de su uso⁶⁰.

Pacientes oncológicos

En los últimos años se ha observado un aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer gracias a los nuevos tratamientos antitumorales. Sin embargo, estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones vasculares durante el seguimiento, en parte relacionados con el propio tumor, pero también con algunos tratamientos específicos. Por ejemplo, el empleo de fármacos como asparraginas, bexaroteno, ciclosporina, copanlisib, corticoides, duvelisib, everolimus, idealisib, inhibidores de aromatasas (anastrozol, letrozol), mitotane, nilotinib, pegaspargasa, ruxolitinib, temsirolimus o tretinoína se ha asociado con alteraciones en el metabolismo lipídico⁶¹. De hecho, los supervivientes de cáncer tienen un riesgo de 2 a 7 veces mayor de fallecer por enfermedad vascular que la población general⁶². En cuanto a los objetivos lipídicos, los consensos de expertos recomiendan los mismos objetivos que en la población general y la misma estratificación de riesgo, pero conociendo que hay determinados tumores que se asocian con un mayor riesgo vascular, tanto a corto como a largo plazo⁶¹. Además, aunque los fármacos hipolipemiantes que se pueden emplear son seguros en los pacientes con cáncer, hay que tener en cuenta la posibilidad de presentar interacciones con el tratamiento quimioterápico, y escoger aquellos que presentan un menor riesgo⁶³. Finalmente, es importante destacar que las reducciones de cLDL, incluso a cifras muy bajas, no se han asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias⁶⁴.

Enfermedades autoinmunes, reumáticas e inflamatorias

Las enfermedades inflamatorias, reumáticas y autoinmunes se asocian con un agravamiento de la aterosclerosis y, secundariamente, con un incremento de la morbimortalidad CV en comparación con la población general. Ejemplos de estas enfermedades incluyen lupus eritematoso sistémico, psoriasis, artritis psoriásica, síndrome antifosfolípido, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn⁶⁵⁻⁶⁷.

Y es que la inflamación de baja intensidad y el sistema inmunológico juegan un papel fundamental en todo el proceso de la aterosclerosis, desde el inicio de la placa, la progresión y la rotura de la misma^{68,69}. No solo es que la inflamación favorezca el desarrollo de la aterosclerosis, sino que la propia acumulación de colesterol en las células desencadena una respuesta inflamatoria⁷⁰. Además, ensayos clínicos como el estudio JUPITER han demostrado que el tratamiento con rosuvastatina en pacientes sin enfermedad CV previa, cLDL elevado y proteína C reactiva aumentada reduce los eventos CV⁷¹.

A pesar de estas evidencias, la estratificación de riesgo vascular en estos pacientes y la aproximación al manejo de la dislipemia son similares a las de la población general. En consecuencia, la estratificación de riesgo por SCORE2/SCORE2-OP puede infraestimar el riesgo en estos sujetos. Ahora bien, no se recomienda el tratamiento hipolipemiente por el único hecho de tener algunas de estas condiciones. Por otra parte, también hay que tener en cuenta que los niveles de CPK pueden estar elevados en algunas de estas condiciones, incrementando la posibilidad de intolerancia a las estatinas, por lo que debería considerarse de elección en muchos de estos pacientes la combinación de la terapia hipolipemiente con estatinas a dosis bajas^{6,67}.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Los pacientes con VIH tienen un riesgo CV aumentado en comparación con la población general, y el tratamiento antirretroviral, en particular los inhibidores de la proteasa, incrementa aún más este riesgo⁷²⁻⁷⁴. En cualquier caso, el aumento en el riesgo CV absoluto con la terapia antirretroviral se ve claramente compensado con el beneficio del tratamiento para el VIH^{6,67}.

Típicamente los pacientes con VIH tienen niveles bajos de cHDL y elevados de triglicéridos, mientras que el tratamiento antirretroviral se asocia con aumentos en los niveles de colesterol total, cLDL y triglicéridos, junto con un descenso del cHDL y predominio de partículas pequeñas y densas de cLDL⁷².

En cuanto al tratamiento hipolipemiente, es importante considerar el riesgo de interacciones con el tratamiento para el VIH, principalmente inhibidores de la proteasa y el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa efavirenz, y ciertas estatinas que se metabolizan por CYP3A4 o CYP2C9, lo que aumentaría el riesgo de miopatía y rabdomiólisis con el tratamiento concomitante. En este contexto, las estatinas preferidas serían pitavastatina y pravastatina. En general, la estratificación de riesgo vascular y la aproximación terapéutica serían similares a las de la población general, considerando el riesgo de interacciones con las estatinas^{6,67,72}.

Anciano

Las cifras elevadas de colesterol incrementan el riesgo de presentar complicaciones CV, independientemente de la edad, si bien en términos absolutos el riesgo aumenta con la edad⁷⁵. Un metaanálisis de 28 ensayos clínicos mostró una reducción significativa del 21% en el riesgo de eventos vasculares mayores por cada descenso de 1 mmol/l de cLDL, siendo independiente de la edad en los pacientes con enfermedad CV, pero en prevención primaria el beneficio era menor en los sujetos de mayor edad⁷⁶. Otro metaanálisis objetivó que el beneficio de la reducción de cLDL se extendía a otras terapias hipolipemiantes diferentes a las estatinas⁷⁴. Con todas estas evidencias, las guías europeas de dislipemia recomiendan el tratamiento con estatinas en sujetos ≤ 75 años de acuerdo con el riesgo vascular, pero por encima de esa edad debería considerarse en prevención primaria en los sujetos con un riesgo vascular alto o muy alto. En prevención secundaria la aproximación terapéutica hipo-

lipemiente debería ser la misma, independientemente de la edad⁶.

Por otra parte, se recomienda utilizar SCORE2-OP en los mayores de 70 años para valorar iniciar tratamiento hipolipemiente³. En los pacientes ancianos se producen diferentes cambios farmacocinéticos, incluyendo el aumento del tejido adiposo, disminución del contenido de agua y de la albúmina sérica, deterioro de la función renal y disminución del metabolismo hepático. Además, es frecuente que estos pacientes presenten otras comorbilidades y se encuentren polimedcados, existiendo también un mayor riesgo de intolerancia a estatinas. En este contexto, es recomendable comenzar con estatinas a bajas dosis y titular de manera progresiva, empleando aquellas estatinas que se toleren mejor, principalmente las hidrofílicas, como la rosuvastatina o la pravastatina (la simvastatina, la atorvastatina y la pitavastatina entrarían dentro del grupo de las lipofílicas)^{6,67}.

Por ello, a tenor de lo mostrado, se recomienda mantener el tratamiento hipolipemiente en mayores de 75 años, especialmente en aquellos en prevención secundaria, y solo retirarlo en caso de intolerancia total o efectos secundarios

Diferencias según el sexo

En las mujeres, el aumento de cLDL se asocia con un incremento en el riesgo de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica y muerte⁷⁷. Sin embargo, mientras que el cLDL elevado es un potente predictor de riesgo de cardiopatía isquémica en las mujeres <65 años, es algo menor para las mujeres más mayores. En cambio, el cHDL bajo es un predictor más fuerte de mortalidad para cardiopatía isquémica en mujeres que en hombres, especialmente en mujeres ≥ 65 años⁷⁸.

Hasta el estudio CLEAR-OUTCOMES, tradicionalmente las mujeres han estado infrarrepresentadas en los ensayos clínicos con tratamientos hipolipemiantes³¹. Además, los mecanismos específicos del género en la fisiopatología y la historia natural de la enfermedad CV siguen sin comprenderse bien. Más allá de los factores de riesgo clásicos, las mujeres presentan otros factores de riesgo de enfermedad CV ligados al género, como parto prematuro, hipertensión arterial gestacional, diabetes gestacional, síndrome del ovario poliquístico, menopausia precoz o terapia hormonal sustitutiva^{5,6,79,80}.

En cualquier caso, diferentes metaanálisis han mostrado que el beneficio de reducir el cLDL mediante el tratamiento hipolipemiente sería similar en varones y mujeres^{78,81,82}. Sin embargo, parece que el control del cLDL sería peor en las mujeres que en los varones, probablemente condicionado por una inercia diagnóstica relacionada por la percepción del facultativo de un menor riesgo en este sexo, lo que indica la necesidad de hacer más esfuerzos para mejorar este control⁷⁷. Por otra parte, en comparación con los varones, las mujeres que toman estatinas pueden tener un mayor riesgo de diabetes mellitus y de miotoxicidad inducida por estatinas. En este contexto, la terapia combinada con estatinas no a dosis máximas podría aportar un valor añadido, en comparación con las estatinas a dosis máximas⁷⁸.

Personas transgénero

En atención primaria se atiende también a las personas transgénero con problemas similares a los de la población general, incluidos los programas preventivos. La historia clínica debe tener los mismos objetivos que en cualquier otra persona, pero en su caso es imprescindible incluir datos sobre el uso de la terapia hormonal y la edad de inicio, ya que implica una serie de efectos secundarios de riesgo cardiovascular; así, en cuanto al riesgo lipídico, en las mujeres trans existe mayor riesgo de aumento de triglicéridos y de cLDL y cHDL reducido, así como mayor riesgo de hipertensión arterial sistólica y tromboembolismo venoso; y en los hombres trans con síndrome de ovario poliquístico se debe realizar un estudio de cribado de dislipemia y diabetes. Por ello se recomiendan controles periódicos de presión arterial y analítica, incluyendo perfil lipídico y glucémico. La frecuencia de estos controles se individualizará en cada caso según la estratificación del riesgo (SCORE2)⁸³.

Conclusiones

La hipercolesterolemia no es solo un factor de riesgo, sino la causa subyacente de la aterosclerosis. En consecuencia, todos los esfuerzos encaminados a reducir las cifras de cLDL para conseguir los objetivos en función del riesgo CV son fundamentales para disminuir la carga de enfermedad CV. Desafortunadamente, las cifras actuales de control del cLDL siguen siendo muy bajas, en parte debido a una insuficiente intensificación del tratamiento hipolipemiente, pero también a la necesidad de disponer de nuevas herramientas que nos permitan lograr dichos objetivos. En este contexto, el mayor empleo de la terapia combinada hipolipemiente ayudará a mejorar el control de cLDL en España. Para lograr la consecución de objetivos, atención primaria es el enclave óptimo para lograr dicho control.

Financiación

El presente trabajo se ha realizado a iniciativa de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), que ha recibido una beca no condicionada de Almirall.

Consideraciones éticas

El presente manuscrito-posicionamiento SEMERGEN cumple las consideraciones éticas de una publicación científica de estas características.

Conflicto de intereses

J. Polo-García declara haber participado como asesor de Astra-Zeneca y Bristol-Mayer-Squibb; haber participado como ponente en reuniones patrocinadas por GSK, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Astra-Zeneca, L'Oreal, Bristol-Mayer-Squibb, Kern y Pfizer, y haber recibido financiación para estudios de investigación de Boehringer-Ingelheim y Novo Nordisk.

Sergio Cinza-Sanjurjo declara haber participado como asesor de Almirall, Astra-Zeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo,

MSD, Novartis, Viatris, y haber participado como ponente en reuniones patrocinadas por y recibir financiación para estudios de investigación de Almirall, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Mayer-Squibb, Menarini, Novartis y Pfizer.

Miguel Turégano declara haber participado como ponente de reuniones patrocinadas por Astra-Zeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo, Almirall, Novartis, Viatris, Organon y MSD.

Angel Díaz declara haber participado como asesor de Viatris y Menarini, y haber participado como ponente en reuniones patrocinadas por Astra-Zeneca, Daiichi-Sankyo, Almirall, Viatris y Organon

Vicente Pallarés declara haber participado como asesor de Astra-Zeneca, Daiichi-Sankyo, Novartis, Adamed, Viatris y Organon; haber participado como ponente en reuniones patrocinadas por Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Almirall, Novartis, Adamed, Viatris, Organon, MSD, y haber recibido financiación para estudios de Organon.

David Fierro declara haber participado como asesor de Adamed y Bayer, haber participado como ponente en reuniones patrocinadas por Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Alter, Almirall, Novartis, Adamed, Viatris y MSD, y haber recibido financiación para estudios de Almirall.

Bibliografía

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021. Fe de erratas en: *J Am Coll Cardiol* 2021;77(15):1958-9.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte Año 2023. Datos provisionales [consultado 24 Jul 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/pEDCM2023.htm#:~:text=naturales%20por%20sexo-,Los%20tumores%20se%20situaron%20como%20primera%20causa%20de%20muerte%20en,bajaron%20un%205%2C3%25>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray K, Packard KK, Bruckert CJE, 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;38:2459-72.
- 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/SEACV/S.E.N. REC CardioClinics. 2024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2024.06.002>.
- 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;41:111-88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, et al. Consenso sobre lipoproteína(a) de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Revisión bibliográfica y recomendaciones para la práctica clínica. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36:243-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2024.03.002>.
- Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodríguez Piñero M, Valderrama Marcos JF, Pérez Pérez A, et al. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles. ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico? 2023;35:91-100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2022.10.002>.
- Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for familial hypercholesterolemia: A model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:685-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2014.01.015>.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>.
- Rosique-Esteban N, Díaz-López A, Martínez-González MA, Corella D, Goday A, Martínez JA, et al. Leisure-time physical activity, sedentary behaviors, sleep, and cardiometabolic risk factors at baseline in the PREDIMED-PLUS intervention trial: A cross-sectional analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0172253.
- Madan K, Sawhney JPS. Exercise and lipids. *Indian Heart J*. 2024;76 Suppl 1:573-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2023.11.270>.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2024 Estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2024 para el control global del riesgo vascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36:133-94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2024.02.001>.
- Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009825>. CD009825.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-94.
- Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:823-8.
- Pérez-Martínez P, Ros E, Pedro-Botet J, Civeira F, Pascual V, Garcés C, et al. Alimentos funcionales y nutracéuticos en el tratamiento de la hipercolesterolemia: posicionamiento de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2023. *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35:248-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2023.02.002>.
- Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:278-88.
- Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, Escobar C, Foger B, Katsiki N, et al. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res*. 2022;183:106370, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106370>.
- Barrios V, Escobar C, Cicero AF, Burke D, Fasching P, Banach M, et al. A nutraceutical approach (Armolipid

- Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl.* 2017;24:1–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2016.10.003>.
22. Yebayo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J.* 2019;210:18–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.007>.
 23. Wang X, Li J, Wang T, Zhang Z, Li Q, Ma D, et al. Associations between statins and adverse events in secondary prevention of cardiovascular disease: Pairwise, network, and dose-response meta-analyses of 47 randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:929020, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.929020>.
 24. 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;396:1637–43, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1).
 25. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
 26. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870–82.
 27. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
 28. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–107.
 29. Escobar C, Barrios V, Ariza A, Raquel Campuzano R, Gámez JM, Mostaza JM. Empleo del ácido bempedoico en los pacientes con dislipemia. Una aproximación práctica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2021;21:1–7.
 30. Banach M, Penson PE, Farnier M, Zlatko Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;79:2–11.
 31. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med.* 2023;388:1353–64.
 32. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017;376:41–51.
 33. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–19.
 34. Ray K, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: A patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J.* 2023;44:129–38.
 35. Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11–22.
 36. Sherratt SCR, Libby P, Budoff MJ, Bhatt DL, Mason RP. Role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: The debate continues. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25:1–17.
 37. Cosín-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, Escobar Cervantes C, Fernández Olmo MR, Gómez-Doblas JJ, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Atherosclerosis.* 2023;375:38–44.
 38. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MA, Llisterri Caro JL, Pallarés Carratalá V, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, et al. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semerger.* 2017;43:493–500.
 39. 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;20:2388.
 40. Escobar C, Barrios V, Cequier A, Cosin-Sales J, Seijas J, Gómez Doblas JJ, et al. Impact of the Spanish consensus for improving lipid control on patients admitted for an acute coronary syndrome. *J Clin Lipidol.* 2023;17:756–64.
 41. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. 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.
 42. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: The DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1279–89.
 43. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Vivécio Barrios V, Cequier A, Cosín-Sales J, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:161–7.
 44. Barrios V, Escobar C, Anguita M, Arrarte Esteban VI, Campuzano Ruiz R, Cosín-Sales J, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico en pacientes en prevención primaria. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *REC CardioClinics.* 2021;56:118–28.
 45. Sionis A, Hidalgo R, Escenario II. Optimización del control lipídico después de un síndrome coronario agudo: la transición entre el servicio de cardiología y atención primaria. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2022;22:7–10.
 46. Castro Conde A, Cosín Sales J, Fernández Olmo MT, Dalmau González-Gallarza R, Gamez Martínez JM, Egido Flores L, et al. SEC-AP. Síndrome Coronario Crónico. Disponible en: <https://secardiologia.es/institucional/reuniones-institucionales/sec-calidad/sec-primaria/procesos/12854-proceso-sindrome-coronario-cronico>
 47. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido bempedoico (Nilemdo®) y ácido bempedoico con ezetimiba (Nustendi®) en hipercolesterolemia. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_38-2022-Nilemdo.pdf
 48. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_12-2020-evolocumab-Repatha.pdf
 49. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_13-2020-alirocumab-Praluent.pdf
 50. Informe de Posicionamiento Terapéutico de inclisiran (Leqvio®) en hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-283-Inclisiran-Leqvio.pdf>
 51. Escobar C, Aranda U, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and two-year risk complications among patients with chronic kidney disease in Spain. *Nefrología (Engl Ed).* 2021;41:670–88.

52. 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;377:2181–92.
53. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Lira Pineda A, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2961–70.
54. 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;360:1395–407.
55. Austin MA. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: A HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160:407–20.
56. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñiz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133–44.
57. Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedí V, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, Plana N, et al. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;284:245–52.
58. Pujante Alarcón P, Menéndez Torre EL, Morales Sánchez P, Rodríguez Escobedo R, Conde Barreiro S, Rojo Martínez G, et al. Cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus in Spain according to the Primary Care Clinical Database (BDCAP) in 2017. *Med Clin (Barc)*. 2022;158:153–8.
59. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Álvarez JC, García-Fernández ME, Palacios-Martínez D, Montero-Costa A, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Spanish primary care setting and its association with cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases SIMETAP-DM study. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32:15–26.
60. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: An individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12:306–19.
61. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, García Sanz R, Virizuela JA, Arenas M, et al. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT AECC, and AECC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74:438–48.
62. Strongman H, Gadd S, Matthews A, Mansfield KE, Susannah Stanway S, Lyon AR, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: A population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet*. 2019;394:1041–54.
63. RxList. Disponible en: <https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>
64. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, de Ferrari GM, Gaciong ZA, Cesk R, et al. 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;390:1962–71.
65. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BDM, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1131–5.
66. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001588.
67. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbuś K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci*. 2021;17:1447–547.
68. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
69. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity*. 2017;47:621–34.
70. Emini Veseli B, Perrotta P, de Meyer GRA, Roth L, van der Donckt C, Martinet W, et al. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017;816:3–13.
71. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.
72. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:13731381.
73. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e59551.
74. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012;13:453–68.
75. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–39.
76. 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;393:407–15.
77. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, Dumanski SM, Gulati M, Hess CN, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: A call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023;44:4157–73.
78. Norris CM, Yip CYY, Nerenberg KA, Clavel MA, Pacheco C, Foulds HJA, et al. State of the science in women's cardiovascular disease: A Canadian perspective on the influence of sex and gender. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015634.
79. Castro-Conde A, Goya M, Delgado-Marín JL, Martínez-Sánchez N, Pallarés-Carratalá V, Obaya JC, et al. Recomendaciones de seguimiento a partir del «cuarto trimestre» de mujeres con complicaciones vasculares y metabólicas durante el embarazo. Documento de consenso de la SEC, SEMERGEN, semFYC y SEGO. *REC Cardiol Clin*. 2020;55:38–46.
80. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease. Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397:2385–438.
81. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–405.
82. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
83. Sánchez-Varela N, Ferreira-Abuin L, Durán-González A, Mosteiro-Miguéns DG, Portela-Romero M. Recomendaciones para la atención de la salud en Atención Primaria de las personas transgénero. *Semerger*. 2024;50:102222.