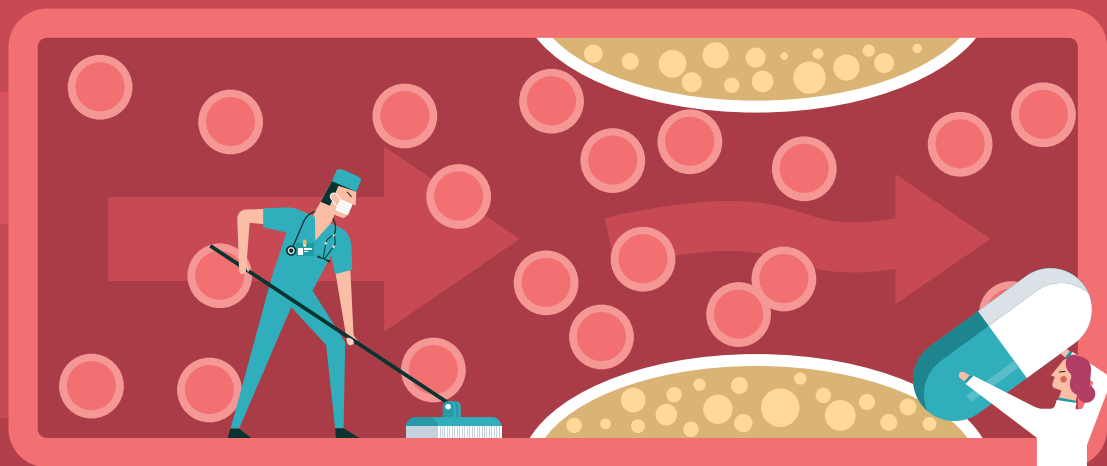
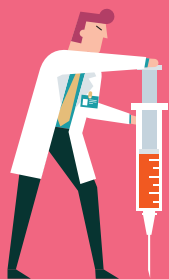


GUÍA DE DISLIPEMIAS SEC_SEA 2019

COMENTARIOS DESDE LA PERSPECTIVA
DEL MÉDICO DE FAMILIA



Fernando Lago Deibe
Daniel Escribano Pardo
Ignacio Párraga Martínez
GdT de Dislipemias de la semFYC



semFYC
Sociedad Española de Medicina
de Familia y Comunitaria

© 2020, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
Diputació, 320
08009 Barcelona
www.semfy.com

Queda prohibida la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, sea este electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-121938-0-0

Índice

Abreviaturas	4
1. Introducción	5
2. Cribado, diagnóstico y estudio	5
3. Estimación del riesgo cardiovascular, clasificación del paciente y objetivos terapéuticos	7
4. Modificaciones de estilo de vida para mejorar el perfil lipídico plasmático	10
5. Fármacos hipolipemiantes	11
5.1. Estatinas	
5.2. Inhibidores de la absorción de colesterol	
5.3. Secuestradores de ácidos biliares (resinas)	
5.4. Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9	
5.5. Fibratos	
5.6. Ácidos grasos omega-3	
5.7. Perspectivas futuras	
5.8. Estrategias para controlar el colesterol plasmático	
5.9. Estrategias para controlar los triglicéridos del plasma	
6. Manejo de las dislipemias en diferentes escenarios clínicos	15
6.1. Dislipemias familiares	
6.2. Mujer	
6.3. Personas mayores	
6.4. Diabetes y síndrome metabólico	
6.5. Pacientes en prevención secundaria o con eventos cardiovasculares previos	
6.6. Otras poblaciones especiales en riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica	
7. Monitorización y seguimiento del paciente	16
7.1. Efectos adversos de estatinas y fibratos	
7.2. Determinaciones analíticas en pacientes en tratamiento con hipolipemiantes y actuación	
8. Adherencia	17
9. Resumen	18
Bibliografía	20

Abreviaturas

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association
ACV: accidente cerebrovascular
AIT: accidente isquémico transitorio
ALT: alanina aminotransferasa
ApoA I: apolipoproteína A I
ApoB: apolipoproteína B
ARN: ácido ribonucleico
CIP: citocromo P450
cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad
cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad
CK: creatin kinasa
CT: colesterol total
CTT: Cholesterol Treatment Trialist Collaboration
DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension (enfoques alimentarios para detener la hipertensión)
DHA: ácido docosahexanoico
DM: diabetes mellitus
ECA: ensayo clínico aleatorizado
ECV: enfermedad cardiovascular
EMA: Agencia Europea de Medicamentos
EPA: ácido eicosapentanoico
ERC: enfermedad renal crónica
FRCV: factor de riesgo cardiovascular
HbA1c: hemoglobina glicosilada
HCFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota
HCFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota
HDL: lipoproteínas de alta densidad
HTG: hipertrigliceridemia
IMC: índice de masa corporal
ITB: índice tobillo-brazo
LAR: levadura de arroz rojo
LDL: lipoproteínas de baja densidad
LDLR: receptor de las partículas LDL
LES: lupus eritematoso sistémico
Lp a: lipoproteína a
LSN: límite superior de la normalidad
PAPPS: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de Salud
PCR: proteína C reactiva
PP: prevención primaria
PPAR: receptores activados de la proliferación de los peroxisomas
PS: prevención secundaria
RCV: riesgo cardiovascular
SAMS: síntomas musculares asociados a estatinas
SCA: síndrome coronario agudo
TG: triglicéridos
TRL: remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos
VIH: virus de inmunodeficiencia humana
VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de muerte en todo el mundo¹, y la mayoría de los pacientes que las desarrollan presentan uno o más factores de riesgo cardiovascular (FRCV)², de los cuales el que tiene, probablemente, mayor peso es la dislipemia, si bien lo importante no es tratar una cifra determinada de colesterol, sino que se debe aplicar una estrategia de manejo según el riesgo cardiovascular (RCV) global.

Está ampliamente demostrada la importancia del manejo adecuado de las dislipidemias, ya sea como prevención primaria (PP) o secundaria (PS), y su impacto en el desarrollo de las ECV. Es clave la tarea del médico de Atención Primaria en la detección temprana de los pacientes dislipémicos para categorizarlos y establecer de manera apropiada el tratamiento.

Desde la publicación de las últimas guías de dislipidemia europeas³ ha surgido suficiente evidencia que ha hecho necesaria su actualización en 2019. Esta nueva guía presenta novedades relevantes que, a la hora de aplicarla en el ámbito de Atención Primaria, pueden originar controversia, por este motivo presentamos este documento a modo de análisis de los puntos críticos de esta publicación⁴.

2. Cribado, diagnóstico y estudio

La guía propone realizar el cribado del RCV, no de la presencia de dislipemia, ya que lo relevante es el RCV global del paciente (**tabla 1**). Una vez que tenemos determinado el RCV del paciente, el seguimiento depende del mismo, así como del tratamiento indicado (**tablas 2 y 3**). En los pacientes de RCV moderado, en los que no se interviene con fármacos o en aquellos con RCV bajo, la nueva guía debería especificar cada cuánto tiempo sería recomendable el seguimiento. Podemos asumir, por lo menos en un RCV bajo, lo que indica el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de Salud (PAPPS)⁵, al menos cada 4 años, la guía de prevención cardiovascular American College of Cardiology/American Heart Association (AHA-ACC)⁶, cada 4-6 años, o el VI Task Force Europa⁷ cada 5 años (o con más frecuencia cuanto más próximo esté al umbral en que previsiblemente será necesario implementar tratamiento farmacológico).

Tabla 1. Cribado del riesgo cardiovascular^a

Población general	Hombres > 40 años Mujeres > 50 años o posmenopáusicas	
Pacientes con condiciones clínicas sugestivas de RCV alto o muy alto	A cualquier edad	
Método	<p>CT, cHDL, TG y cálculo del cLDL (si no es factible, calcular el colesterol no de HDL)^b</p> <p>Determinación en ayunas o posprandial (en situación de no ayuno se incrementan los TG una media de 27 mg/dL). Recomienda en ayunas en pacientes diabéticos, con síndrome metabólico o HTG</p> <p>El cLDL se calcula con la fórmula de Friedewald (cLDL = CT – cHDL – TG/5 en mg/dL o TG/2,1 en mmol/L), que no es válida para concentraciones de TG > 400 mg/dL, en cuyo caso debe calcularse el colesterol no de HDL (CT-cHDL) que mide el colesterol transportado por todas las partículas aterogénicas. Hay publicado un método para el cálculo del cLDL que podría ser de gran utilidad en Atención Primaria, donde no hay acceso a la determinación directa, que es válida para TG desde 7 mg/dL hasta más de 400 mg/dL⁸</p>	<p>Una revisión aclara más la necesidad absoluta de ayunas⁹: triglicéridos basales > 440 mg/dl, recuperación tras pancreatitis por HTG, seguimiento de HTG con o sin fármacos, y por último cuando se realizan determinaciones complementarias que si precisan ayunas (glucemia basal o monitorización de fármacos); en cambio este documento⁹ recomienda no hacer determinaciones en ayunas en pacientes diabéticos por el riesgo de hipoglucemias y porque la HTG asociada a la DM puede enmascararse en estado de ayuno</p>

^aDentro de una estrategia global que precisa determinación de presión arterial, interrogatorio sobre tabaquismo, edad, sexo y estado diabético.

^bSe debe confirmar con una segunda determinación en un plazo de 1-12 semanas. Excepción: pacientes que requieran una intervención farmacológica urgente (quienes presentan un síndrome coronario agudo o pacientes, en general, con RCV muy alto).



Tabla 2. Categorías de riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos

Riesgo cardiovascular	Definición de categorías	Objetivo terapéutico
Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica, placas de calcio (coronarias o carótidas) • DM con afectación de órgano diana (retinopatía, microalbuminuria, neuropatía) o con 3 FRCV mayores o con más de 20 años de evolución • Filtrado glomerular < 30 mL/min • SCORE ≥ 10% • HCF con otro FRCV 	<ul style="list-style-type: none"> • cLDL < 55 mg/dL y reducción de al menos un 50% • Colesterol no de HDL < 85 mg/dL • ApoB < 65 mg/dL <p>Si recurren los eventos con cLDL < 55 mg/dL, intensificar el tratamiento hasta cLDL < 40 mg/dL</p>
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • HCF sin otros FRCV • CT > 310 mg/dL o cLDL > 190 mg/dL • Presión arterial > 180/110 mmHg • DM con otro FRCV mayor o duración de 10 o más años y sin lesión de órgano diana • Filtrado glomerular 30-59 mL/min • SCORE ≥ 5 y ≤ 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • cLDL < 70 mg/dL y reducción de al menos un 50% • Colesterol no de HDL < 100 mg/dL • ApoB < 80 mg/dL
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE ≥ 1 y ≤ 5% • Diabéticos tipo 1 < 35 años, o tipo 2 < 50 años de menos de 10 años de evolución y sin otros FRCV 	<ul style="list-style-type: none"> • cLDL < 100 mg/dL • Colesterol no de HDL < 130 mg/dL • ApoB < 100 mg/dL
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE < 1% 	<ul style="list-style-type: none"> • cLDL < 116 mg/dL • Colesterol no de HDL < 146 mg/dL

Tabla 3. Estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad sin tratamiento

	RCV SCORE	cLDL sin tratamiento					
		< 55 mg/dL	55-69 mg/dL	70-99 mg/dL	100-115 mg/dL	116-189 mg/dL	≥ 190 mg/dL
PP	< 1 riesgo bajo	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida Considerar fármacos si no se controla	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico
	Clase/nivel	I/C	I/C	I/C	I/C	Ia/A	Ia/A
	≥ 1 y < 5 riesgo moderado	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida Considerar fármacos si no se controla	Consejos sobre estilos de vida Considerar fármacos si no se controla	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico
	Clase/nivel	I/C	I/C	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A
	≥ 5 y < 10 riesgo alto	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida Considerar fármacos si no se controla	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico
	Clase/nivel	Ia/A	Ia/A	Ia/A	I/A	I/A	I/A
	≥ 10 o riesgo muy alto por condiciones clínicas	Consejos sobre estilos de vida	Consejos sobre estilos de vida Considerar fármacos si no se controla	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico
Clase/nivel	Ia/B	Ia/B	I/A	I/A	I/A	I/A	
PS	Riesgo muy alto	Consejos sobre estilos de vida Considerar fármacos si no se controla	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico	Consejos sobre estilos de vida y tratamiento farmacológico
	Clase/nivel	Ia/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

En esta guía recomiendan de manera enérgica determinar la apolipoproteína B (ApoB), que da una medida del número de partículas aterogénicas del plasma¹¹, método estandarizado, cada vez más barato y que no requiere ayunas. Lo recomiendan, al menos, en pacientes con diabetes mellitus (DM), hipertrigliceridemia (HTG) o colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) calculado muy bajo (aunque no dice cuánto). Además, indica claramente que la determinación de la ApoB es preferible al cálculo del colesterol no de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en estos casos, así como en pacientes obesos.

Una gran novedad es que recomienda medir, al menos una vez en la vida de cada paciente, la lipoproteína a (Lp a) para identificar a aquellos pacientes con concentraciones > 180 mg/dL cuyo RCV es equivalente al de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HCFHe). Además, en los casos de elevación no extremos, permite reclasificar al paciente al actuar como modificador de riesgo, incrementando el RCV calculado, aunque la guía no indica el punto de corte para ello. Para contestar esta pregunta, podemos recurrir a la recomendación de guía ACC/AHA de dislipemias¹¹, donde indican ≥ 50 mg/dL, un valor en sintonía con otros estudios publicados¹².

No comentan los estudios básicos que deben realizarse en un paciente diagnosticado de dislipemia. En general, hay que hacer aquellos estudios dirigidos a perfilar el RCV, por lo tanto, debemos indagar la presencia de todos los FRCV y modificadores de riesgo, así como la presencia de manifestaciones clínicas o subclínicas de enfermedad vascular. Además, debemos valorar la existencia de formas secundarias a otras entidades clínicas y en qué casos sospechar la existencia de formas primarias^{13,14}.

3. Estimación del riesgo cardiovascular, clasificación del paciente y objetivos terapéuticos

La estimación del RCV es el núcleo de este documento, como en todas las guías de prevención cardiovascular, ya que, en función de dicha estimación, se indica la intervención no farmacológica, siempre (la guía enfatiza que el cambio en los estilos de vida son la base de la reducción del RCV a nivel poblacional), y la farmacológica, en ocasiones, así como los objetivos terapéuticos. El cálculo del RCV no es necesario cuando, por la situación clínica (como PS, formas de hiperlipemias familiares muy aterogénicas, DM o insuficiencia renal), al paciente ya se le asigna un RCV alto o muy alto. La **tabla 2** resume estas recomendaciones de categorización del riesgo, y la **tabla 3**, las estrategias de intervención.

Las tablas que proponen para el cálculo del RCV son las conocidas del proyecto SCORE¹⁵ y que han ido actualizándose mediante recalibración en cada edición de esta guía. En la tabla actual, hay cambios relevantes respecto a la previa³: aumenta la edad hasta los 70 años y eliminan, con acierto, la columna correspondiente al colesterol total (CT) de 310 mg/dL, ya que ese nivel se define, de manera directa, como RCV alto.

Hay dos versiones de esta tabla, una para países de alto RCV y otra para países de bajo RCV (como, por ejemplo, España). En la tabla actual (versión en línea http://www.heartscore.org/es_ES/access), se aprecia que el RCV calculado es superior al de la tabla original¹⁵; por ejemplo, a los 70 años todas las mujeres y todos los hombres fumadores tienen un RCV alto, mientras que en las mujeres no fumadoras de esa edad el RCV no es alto, pero solamente en los tramos más bajos de presión arterial sistólica y de CT. También el cálculo del RCV es superior al calculado en la tabla calibrada realizada para España de la SCORE original¹⁶, cuya utilización no se ha extendido en nuestro país.

En el suplemento de esta guía se ofrece la posibilidad de ajustar el RCV por la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL), de especial utilidad en España, donde el cHDL medio de la población es más elevado que en otros entornos¹⁷. Es importante remarcar, y así lo indican, que para concentraciones > 90 mg/dL del cHDL aumenta el RCV, por lo que en estos casos no debe emplearse en el cálculo.

La tabla SCORE mide la probabilidad de muerte por ECV a 10 años. La guía defiende el uso de esta tabla porque es más fácil y más robusto el proceso de recalibración para las muertes cardiovasculares que para los eventos cardiovasculares totales (mortales y no mortales). La tabla que presentan está recalibrada de la ecuación original, ajustando por los cambios producidos en la mortalidad cardiovascular desde la publicación de aquella. Si queremos comparar con otras tablas que dan el RCV total, como las de la ACC/AHA⁶, hay que multiplicar por 3 en hombres, por 4 en mujeres y por algo menos en personas ancianas, aunque no concreta cuánto menos (en un documento previo⁷ indican menos de 3, ya que en las personas ancianas con más frecuencia el primer evento ya es mortal). En el suplemento aparece una tabla explicativa de las diversas ecuaciones de riesgo existentes, pero



no aparecen ni la REGICOR¹⁸, ni la DORICA¹⁹ ni la ERICE²⁰, todas ellas españolas que, de no usarse la SCORE, serían alternativas recomendadas para nuestro país.

Al analizar la tabla de clasificación de los grupos de riesgo, llaman la atención diversos aspectos que comentamos en la **tabla 4**.

Tabla 4. Aspectos controvertidos tabla de valoración del riesgo cardiovascular

Aspecto	Recomendaciones de la guía	Comentarios
Aneurismas de aorta	No incluyen, en la tabla de riesgo, los aneurismas de aorta en el grupo de RCV muy alto, pero sí en apartado 9.10-4 de la guía (los de aorta abdominal equivalen a RCV muy alto, no cita los de torácica)	La ACC/AHA ⁶ y otro documento europeo ⁷ incluyen también los de aorta torácica. La hiperlipemia no parece tener ningún papel en el inicio de los aneurismas, pero sí en su crecimiento ²¹
Pacientes con DM	Un diabético es de RCV muy alto si presenta lesión de órgano diana o se asocian al menos otros 3 FRCV (en 2016 era suficiente con un FRCV) o DM1 de larga duración (> 20 años) Se limita a 10 años la duración de la DM2 para considerar al paciente como de RCV alto, incluyendo a los de menos de 10 años de evolución sin otro FRCV en RCV moderado (en 2016 eran de RCV alto)	Las tablas SCORE no incluyen la DM como variable, porque en el estudio original ¹⁵ los datos sobre la DM no estaban uniformemente recogidos en todas las cohortes Las sucesivas recomendaciones han asumido que los pacientes DM son de RCV alto o muy alto y han publicado un RCV estimado en n veces a los pacientes no diabéticos (en la actual la duplica)
Pacientes < 40 años	Su RCV nunca será elevado. Hay que calcular, como medida educativa a largo plazo: -Riesgo relativo (tabla en el suplemento): veces que aumenta el riesgo del paciente respecto al de otro con perfil de FRCV óptimo (no fumador, presión arterial sistólica ≤ 120 mmHg, y CT ≤ 155 mg/dL) -Edad vascular: edad que corresponde con el RCV actual, pero para una persona con perfil de FRCV óptimo -RCV a largo plazo	Para el RCV a largo plazo No recomiendan ninguna herramienta específica (el proyecto SCORE no la incluye). Podría usarse https://qrisk.org/lifetime/ Hay estudios que sugieren considerar los años de carga aterosclerótica para enfatizar la necesidad de comenzar los tratamientos farmacológicos a edades tempranas, de forma que al reducir los años de exposición de las paredes arteriales a las partículas lipoproteicas aterogénicas se retrasaría la aparición de las placas de ateroma ^{22,23}
Tratamiento de ancianos en la PP cardiovascular	En pacientes varones con un perfil de FRCV óptimo, solo por criterio de edad ya alcanzan RCV alto a los 70 años (en mujeres sucede casi lo mismo), y habría que tratarlos, aunque a partir de 75 años con cautela, compartiendo las decisiones con el paciente y usando inicialmente dosis bajas de estatinas, ya que en ancianos son más frecuentes las interacciones, por polifarmacia, y son más susceptibles a miopatía y hepatopatía	Prevención Cardiovascular ⁷ : tratar con fármacos a personas ancianas a partir del 10% de RCV Junto con los resultados del controvertido estudio PROSPER ²⁴ , esperamos la publicación del STAREE ²⁵ para clarificar el papel de las estatinas en ancianos
Pacientes con cLDL > 190 mg/dL	Recomienda tratar porque, en línea con la AHA/ACC II, la mayoría tendrían una HCF (a pesar del importante solapamiento con la hipercolesterolemia poligénica)	En España, el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la HCF es ²⁶ : cLDL ≥ 220 mg/dL en < 30 años, ≥ 225 mg/dL entre 30-40 años y ≥ 236 mg/dL en > 40 años, solo cLDL ≥ 190 mg/dL en pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz o xantomas tendinosos. Recomendaciones mucho más razonables. Lo deseable es que, cuando se sospeche una HCF, se aplique la tabla de diagnóstico clínico ²⁷ y, en caso de diagnóstico cierto o probable, proceder a realizar el estudio genético con el consiguiente cribado en cascada familiar

Otro gran campo de batalla es el grupo de pacientes con RCV moderado. En pacientes con RCV alto o muy alto hay que indicar siempre fármacos, en pacientes con RCV bajo nunca, y en pacientes con RCV moderado en ocasiones. Esta guía, en línea con la última ACC/AHA¹¹, aconseja valorar en estos pacientes la existencia de modificadores de riesgo; es decir, situaciones clínicas, alteraciones metabólicas o de imagen (placa de ateroma), que aumentan el RCV calculado y pueden facilitar, junto con la preferencia del paciente, tomar la decisión de ser más o menos intervencionista. Hay múltiples modificadores de riesgo, algunos desarrollados en el anexo de la guía:

- Condiciones clínicas: obesidad (medida con índice de masa corporal [IMC] o perímetro abdominal), sedentarismo, privación y estrés psicosocial, antecedentes familiares de ECV prematura (en primer grado por debajo de 55 años en hombres y de 65 años en mujeres), probablemente el más potente de todos²⁸, enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico [LES], espondilitis anquilosante, esclerodermia, pero no incluyen la psoriasis, que parece que se abre paso como modificador de riesgo²⁹), enfermedad psiquiátrica mayor (esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor), pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tratados con antivirales, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad renal crónica (podría omitirse, ya que aparece en la tabla de cálculo del RCV), síndrome de apnea-hipoapnea del sueño y esteatosis hepática no alcohólica.
- Anormalidades metabólicas:
 - Elevación marcada de ApoB, aunque no especifica cuánto, por lo que tenemos que recurrir a la ACC/AHA¹¹, donde se indica ≥ 130 mg/dL, sobre todo si se acompaña de elevación de triglicéridos. Esta asociación puede corresponder también a la hiperlipemia familiar combinada, forma primaria con RCV alto intrínseco³⁰; hipertrigliceridemia; albuminuria; elevación de proteína C reactiva (PCR) ultrasensible (tampoco indica las concentraciones, pero si recurrimos a la guía ACC/AHA¹¹, sería ≥ 2 mg/dL).
 - Elevación marcada de lipoproteína a, ya comentada.
- Evidencia de enfermedad aterosclerótica subclínica:
 - Índice tobillo-brazo $< 0,9$, o $> 1,4$. Valores $> 1,4$ indican que hay endurecimiento de la pared arterial no comprimible por el manguito del esfigmomanómetro, no indica necesariamente obstrucción arterial. En estos casos se recomienda usar un método alternativo (en Atención Primaria sería medir el índice dedo-brazo, ya que las arterias digitales no suelen calcificarse, que es patológico si $< 0,7$)³¹.
 - Aunque se recoge como modificador de riesgo la presencia de placa de ateroma en arterias carótidas o femorales, así como la presencia de calcio en las coronarias, se trata de otra incongruencia, dado que ya aparecen en la **tabla 2** como RCV muy alto. Además, como no define qué entiende por placas de ateroma, tenemos que recurrir a otro documento europeo⁷: la placa se define normalmente como la presencia de engrosamiento focal de la pared de al menos el 50% de la pared vascular circundante o como una región focal con un grosor de la íntima-media $\geq 1,5$ mm que protruye a la luz (medida relativamente fácil de hacer en Atención Primaria mediante ecografía).
 - Define la carga de calcio en las arterias coronarias: una medida con puntuación de 0 en la escala de Agatston permite considerar al paciente como de RCV bajo en los siguientes 10 años (salvo en pacientes con DM, VIH, fumadores y con antecedentes familiares de ateromatosis precoz, tal como indica la guía ACC/AHA¹¹), pero con una carga de 100 o más pasa directamente a considerarse de RCV muy alto. No obstante, no indica qué hay que hacer con los que presentan una carga 1-99 (la guía ACC/AHA en estos casos sugiere iniciar tratamiento por encima de los 55 años¹¹). En pacientes con hipercolesterolemia familiar (HCF) < 45 años, incluso las formas homocigóticas (HCFHo), pueden tener poco calcio en las coronarias, por lo que esta medida tiene muy poca especificidad en estos pacientes. En los que toman estatinas, el calcio coronario puede aumentar, por lo que su valoración debe hacerse con precaución. También sería de RCV muy alto la existencia de coronarias con estenosis $> 50\%$, aun sin clínica.
- La guía intensifica, respecto a la previa³, los objetivos de cLDL en función del RCV, lo que dificulta su consecución en Atención Primaria (**v. tabla 1**). Hay que alcanzar un determinado umbral de cLDL y, además, un determinado porcentaje de descenso, en los pacientes con RCV alto y muy alto. Esta agresividad terapéutica, en línea con otras recomendaciones de Estados Unidos¹⁴, no tiene, a nuestro entender, una clara justificación, ya que desde la anterior guía³ no hay nuevos ensayos clínicos relevantes, excepto los publicados con evolocumab³² y alirocumab³³. Utilizan como modelo justificativo la curva de regresión de riesgo/cLDL³⁴, muy influida por los nuevos fármacos inhibidores de la PCSK9; sin embargo, estos fármacos solo han demostrado su capacidad para reducir el RCV en PS, además su uso en España está más restringido que las indicaciones de esta guía^{35,36}. El estudio HOPE 3³⁷ podría aplicarse al grupo de pacientes con RCV moderado, pero la guía ni lo comenta: el RCV de muerte cardiovascular (lo que mide el SCORE) fue del 4,8%, alcanzándose una reducción del resultado principal del 25% con rosuvastatina de 10 mg, logrando un cLDL algo menor de 100 mg/dL partiendo de 128 mg/dL.



4. Modificaciones de estilo de vida para mejorar el perfil lipídico plasmático

Los patrones dietéticos que se han evaluado más ampliamente son la dieta DASH (del inglés: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, enfoques alimentarios para detener la hipertensión) y la dieta mediterránea, la diferencia más relevante es el énfasis de la segunda en el uso de aceite de oliva virgen extra. Un ensayo clínico de PP con dieta mediterránea³⁸ demostró que los participantes asignados a esta dieta, complementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos, tuvieron una incidencia 30% menor de ECV mayores en comparación con aquellos que estaban en el grupo de dieta baja en grasas.

No hay grandes novedades en las recomendaciones para la intervención no farmacológica en el manejo de los pacientes con dislipemia, respecto a la guía previa. Las resumimos en la **tabla 5**. El documento presenta también una tabla con alimentos de elección para mejorar el perfil lipoproteico. En nuestro medio podemos recomendar la actualización publicada por la Sociedad Española de Arteriosclerosis³⁹.

Otros componentes de la dieta y suplementos:

- La ingesta media diaria de fitosteroles, presentes en aceites vegetales, verduras, frutas frescas, nueces, granos y legumbres, es de 500 mg en países mediterráneos. El consumo diario de suplementos (2 g) puede reducir los niveles del cLDL un 7-10%, pero no se han realizado estudios sobre el efecto en la prevención de las ECV. Estos suplementos pueden considerarse en:
 - Individuos con cLDL elevado y RCV intermedio o bajo, en los que no está indicado el uso de fármacos
 - Como complemento de los fármacos en pacientes con RCV alto y muy alto.
 - En adultos y niños mayores de 9 años con HCF como complemento a los fármacos
- Levadura de arroz rojo (LAR): contiene monacolina K, metabólicamente similar a la lovastatina. En el único estudio en pacientes con ECV, realizado en China, se redujeron los eventos recurrentes en un 45%. Con LAR se alcanzan descensos del cLDL, hasta un 20%, por cada 5-10 mg de monacolina K. En España hay preparados que contienen LAR purificado, que pueden considerarse en personas con niveles elevados en cLDL en los que las recomendaciones actuales no aconsejan el uso de terapias con estatinas (se han descrito con LAR miopatías igual que con las estatinas).

Tabla 5. Intervención no farmacológica en pacientes con dislipemia

El objetivo es reducir el cLDL, alcanzar el normopeso y mejorar la capacidad cardiorrespiratoria
Se debe disminuir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético en aquellas personas con exceso de peso o adiposidad abdominal La reducción de 5-10% de peso mejora las alteraciones lipídicas y afecta favorablemente a los otros FRCV Una disminución en el peso de 10 kg se corresponde con una reducción en la concentración de cLDL de unos 8 mg/dL (en obesos) y por cada kilo de reducción de peso se incrementa el cHDL en 0,4 mg/dL
Se debe realizar ejercicio físico regular de moderada intensidad durante al menos 30 min/día, incluso si no tienen sobrepeso Mejora el perfil lipídico, especialmente reduce los TG y eleva el cHDL (por ejemplo, caminar rápido 25-30 km/semana puede aumentar los niveles de cHDL en 3,16 mg/dL)
Evitar cualquier consumo de grasas trans
El consumo de grasas saturadas debe ser < 10% del total ingesta calórica y debe reducirse aún más (< 7% de energía) en presencia de hipercolesterolemia. Se debe aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, así como los poliinsaturados La ingesta de colesterol en la dieta debe ser < 300 mg/día. Se calcula un incremento de 0,8-1,6 mg/dL en el cLDL por cada 1% de energía adicional procedente de la grasa saturada
La ingesta de hidratos de carbono, cuyo efecto es neutro sobre el cLDL, debe oscilar entre 45 y 55% del total de la ingesta de energía, ya que tanto los porcentajes más altos y más bajos de hidratos de carbono se asocian con un aumento de la mortalidad. El consumo excesivo provoca efectos adversos en los TG plasmáticos y en los niveles de cHDL
La fibra dietética, particularmente la de tipo soluble presente en legumbres, frutas, verduras y granos de cereales integrales (por ejemplo, avena y cebada), tiene un efecto hipocolesterolémico. Alimentos enriquecidos con estas fibras o suplementos son bien tolerados, efectivos y recomendados para la reducción de cLDL, sin embargo, la dosis necesaria para lograr una reducción 3-5% varía de 3-10 g/día según el tipo específico de fibra
La ingesta de azúcar añadida no debe exceder el 10% de la energía total Los refrescos deben usarse con moderación por la población general y deben ser drásticamente limitados en aquellos individuos con niveles elevados de TG o adiposidad visceral
Un consumo moderado de alcohol, <10 g/día (1 unidad) para hombres y mujeres es aceptable para aquellos que toman bebidas alcohólicas si los niveles de TG no son elevados y no hay otra contraindicación formal para su consumo
Dejar de fumar tiene claros beneficios con respecto al riesgo general cardiovascular y específicamente en los niveles de cHDL

- El consumo de pescado (al menos dos veces por semana) y de alimentos vegetales ricos en ácidos grasos omega-3 se ha asociado con un menor riesgo de muerte por ECV. La dosis de ácidos grasos omega-3 de cadena larga (2-3 g/día) reducen los niveles de triglicéridos (TG) alrededor del 30% y también la lipemia posprandial, pero unas dosis más altas pueden aumentar los niveles del cLDL.

5. Fármacos hipolipemiantes (tabla 6)

No hay grandes novedades respecto a la guía de 2016, salvo el mayor papel de los inhibidores de la PCSK9^{32,33} y el resurgir de los ácidos grasos omega-3⁴⁰.

5.1. Estatinas

El beneficio absoluto del tratamiento con estatinas es menor en las personas en PP que en las personas con PS, pero la reducción del riesgo relativo por cada mmol/L de descenso de cLDL es similar⁴². No se ha encontrado relación entre el tratamiento con estatinas y el cáncer, la esteatosis hepática, el tromboembolismo venoso, la fibrilación auricular, la enfermedad de Alzheimer, la función renal o el síndrome de ovario poliquístico^{43,44}.

Aunque generalmente las estatinas son muy bien toleradas, tienen algunos efectos adversos específicos. La miopatía es el más relevante efecto adverso clínico. La forma de daño muscular inducido por estatinas se caracteriza por dolores musculares, necrosis muscular y mioglobinuria, que pueden conducir a insuficiencia renal y muerte. En la rabdomiólisis, los niveles de creatina quinasa (CK) son elevados en ≥ 10 veces, y con frecuencia ≥ 40 veces el límite superior de normalidad (LSN). Se ha estimado que la frecuencia de rabdomiólisis puede representar 1-3 casos/100.000 pacientes-año. Los pacientes que usan terapias con estatinas informan frecuentemente de síntomas musculares (lo que se conoce como «síntomas musculares asociados a estatinas» [SAMS]), con una frecuencia variable de 10-15%. Datos del estudio ASCOT sugieren que un efecto nocebo pueden explicar en parte la mayor frecuencia de SAMS en estudios observacionales en comparación con los ensayos clínicos⁴⁵ (ver apartado 7.2).

La elevación leve de alanina aminotransferasa (ALT) ocurre en el 0,5-2,0% de pacientes en tratamiento con estatinas, efecto dosis y potencia dependiente. La elevación de ALT clínicamente relevante es un aumento de tres veces el LSN en dos ocasiones consecutivas. No se ha demostrado que la elevación leve de ALT esté asociada con la verdadera hepatotoxicidad. La progresión a insuficiencia hepática es extremadamente rara, por lo tanto, el control rutinario de ALT durante el tratamiento con estatinas ya no se recomienda.

El tratamiento con estatinas presenta un mayor riesgo de hiperglucemia y desarrollo de DM tipo 2, efecto consistente y relacionado con la dosis y la potencia. El número necesario para originar un caso de DM se ha estimado en 255 durante 4 años de tratamiento. Este riesgo es mayor en ancianos, y en presencia de otros factores de riesgo de DM, como sobrepeso o resistencia a la insulina.

En estudios observacionales y en el CTT⁴¹, el CT se asocia negativamente con accidente cerebrovascular hemorrágico, aunque en otros metanálisis de ensayo clínico aleatorizado (ECA) de estatinas versus placebo no hay relación o los resultados son contradictorios.

Hay interacciones medicamentosas importantes con las estatinas, pudiendo aumentar el riesgo de efectos adversos (web de interacciones de acceso libre <http://bit.ly/2PjyKgl>). La combinación de estatinas con gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía, y su asociación debe ser evitada. Hay muy poco riesgo incrementado de miopatía cuando se combinan estatinas con otros fibratos.

5.2. Inhibidores de la absorción de colesterol

La dosis recomendada de ezetimiba de 10 mg/día puede administrarse por la mañana o por la noche, independientemente de la ingesta de alimentos. El ajuste de dosis no es necesario en pacientes con insuficiencia hepática leve o insuficiencia renal leve-grave. La adición de ezetimiba a la terapia con estatinas no parece aumentar la incidencia de niveles elevados de CK más allá de lo que se observa con el tratamiento con estatinas solo.



Tabla 6. Fármacos hipolipemiantes

Fármaco	Mecanismo de acción	Potencia hipolipemiante	Reducción de eventos
Estatinas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina)	Aumentan la captación de LDL por el hepatocito al incrementar los receptores tras inhibir la síntesis hepática de colesterol inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa	El grado de reducción de cLDL es de 30% a > 50%, con amplia variabilidad interindividual (tabla de equivalencias http://bit.ly/2VeJvnX). Reducen los TG un 10-20%, las más potentes son más eficaces. Elevan el cHDL 1-10%. No modifican la Lp a. La relevancia clínica de otros efectos sigue sin demostrarse. Se recomienda la administración vespertina	Demostrada tanto en PP como PS. En el CTT, el uso de estatinas versus control o un régimen de estatinas más intensivo versus menos intensivo ⁴¹ por cada reducción de 33,8 mg/dL en cLDL se redujeron los eventos vasculares mayores (infarto de miocardio, muerte por enfermedad coronaria, cualquier accidente cerebrovascular o revascularización coronaria) en un 22%, los eventos coronarios mayores en un 23%, la muerte por enfermedad coronaria en un 20%, el accidente cerebrovascular total en un 17% y la mortalidad total en un 10% durante 5 años
Ezetimiba	Inhibe la absorción intestinal de colesterol dietético y biliar, sin afectar la absorción de otros nutrientes liposolubles	Reduce el cLDL un 15-22%. Eleva un 3% el cHDL y disminuye un 8% los TG. Asociada a estatinas, reduce el cLDL un 21-27%. La administración con resinas puede producir una disminución adicional de cLDL de un 10-20%. La administración con inhibidores de PCSK9 también produce un efecto adicional	La eficacia de la ezetimiba en la prevención cardiovascular no se ha demostrado en monoterapia, pero sí en asociación con estatinas: en pacientes con insuficiencia renal ⁴⁶ y en pacientes con síndrome coronario agudo ⁴⁷
Resinas (colestiramina, colestipol, colesevelam)	Se unen a los ácidos biliares e impiden su absorción, entonces el hígado aumenta la expresión de LDLR y capta más partículas de LDL del plasma	A la dosis diaria máxima se consigue una reducción en cLDL de 18-25%, no modifican el cHDL, mientras que los TG pueden aumentar en algunos pacientes predispuestos	Solo la resincolestiramina ha demostrado que disminuye los eventos coronarios en los hombres en prevención primaria en la era pre-estatinas
Inhibidores de la PCSK9 (evolcumab, alirocumab)	Bloquean la PCSK9, con lo cual aumenta la expresión de LDLR en la superficie celular incrementando el aclaramiento de partículas de LDL	Reducen significativamente los niveles de cLDL en promedio en un 60%. En combinación con estatinas de alta intensidad, disminuyen el cLDL en un 46-73% más que el placebo, y en un 30% más que la ezetimiba. También reducen los niveles de TG y aumentan los de cHDL y ApoA1. A diferencia de las estatinas, estos fármacos sí reducen los niveles plasmáticos de Lp a aproximadamente un 30-40%	Asociados a estatinas, en pacientes con cardiopatía isquémica estable en el FOURIER ³² con evolcumab y tras síndrome coronario agudo en el ODYSSEY Outcomes ³³ con alirocumab, han demostrado reducción de eventos cardiovasculares
Fibratos (fenofibrato, gemfibrozilo bezafibrato)	Son agonistas de los receptores PPAR- α	Reducen los TG en ayunas y posprandiales, así como el remanente de lipoproteínas ricas en TG (TRL). Logran una reducción del 50% del nivel de TG, < 20% del nivel de cLDL e incrementan el nivel del cHDL de < 20%	Solo el gemfibrozilo en monoterapia ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares, tanto en PP como en PS. El fenofibrato tampoco redujo, asociado a estatinas, los eventos en pacientes diabéticos
Ácidos grasos omega-3 (EPA, DHA)	Inhiben la síntesis hepática de VLDL (tienen otros efectos antitrombóticos, antiarrítmicos, endotelio, etc.)	A dosis 2-4 g/día pueden reducir los TG hasta un 45%, aunque sus efectos sobre otras lipoproteínas son triviales	Una revisión Cochrane no informó ningún efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre la mortalidad total o por ECV, pero sí sobre los eventos coronarios. El uso de dosis 2 g/12 h de EPA en comparación con placebo redujo el riesgo relativo en los principales eventos cardiovasculares en el estudio REDUCE-IT ⁴⁰ un 25% (en 8.179 pacientes, en PS, en tratamiento con estatinas, con cLDL 40-100 mg/dL y varios FRCV, incluyendo TG elevados persistentes, entre 150 y 499 mg/dL)

5.3. Secuestradores de ácidos biliares (resinas)

Los efectos adversos gastrointestinales, como flatulencia, estreñimiento, dispepsia y náuseas, a menudo están presentes con estos medicamentos, incluso a dosis bajas, lo que limita su uso práctico. Estos efectos adversos pueden atenuarse comenzando el tratamiento a bajas dosis y bebiendo abundante líquido con el medicamento. La dosis debe ser aumentada gradualmente. Reducen la absorción de vitaminas liposolubles.

Tienen interacciones farmacológicas importantes con varios fármacos de uso común y, por lo tanto, deben administrarse ya sea 4 horas antes o 1 hora después de otros medicamentos. Colesevelam es el mejor tolerado y tiene menos interacciones.

5.4. Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9

Se inyectan por vía subcutánea, cada 2 o 4 semanas, a diferentes dosis según el agente utilizado. Entre los efectos secundarios más frecuentes, se encuentran picazón en el sitio de la inyección y síntomas similares a la gripe. No se ha observado que empeoren las funciones neurocognitivas. Los estudios de aleatorización mendeliana también han sugerido que la inhibición en los PCSK9 puede aumentar el riesgo de DM con un efecto relacionado con la reducción del cLDL. Sin embargo, aunque los inhibidores de PCSK9 son medicamentos muy efectivos que pueden reducir el cLDL y la ECV, como su precio es muy elevado y los datos sobre su seguridad a largo plazo son limitados, solo deben aplicarse aquellos pacientes con muy alto RCV⁴⁸.

5.5. Fibratos

Los pacientes que más beneficio obtienen en monoterapia y los únicos que lo hacen en terapia combinada son los que presentan cifras elevadas de TG y bajas de cHDL. Un nuevo modulador selectivo PPAR- α (pema fibrato) ha demostrado tener una marcada eficacia en la reducción de TG; con este fármaco se ha iniciado el estudio PROMINENTE (10.000 pacientes diabéticos de alto riesgo con TG alto y niveles bajos de cHDL).

Los fibratos pueden presentar trastornos gastrointestinales en menos del 5% de los pacientes y erupciones cutáneas en un 2%. Los efectos adversos más conocidos son miopatía, elevación de enzimas hepáticas y coledocitis. El riesgo de miopatía es 5,5 veces mayor con la monoterapia con fibratos (principalmente con gemfibrozilo) que con una estatina, y varía con diferentes fibratos. Como el fenofibrato no comparte las mismas vías farmacocinéticas que el gemfibrozilo, el riesgo de miopatía es mucho menor cuando se combina con estatinas. Los fibratos aumentan la creatinina sérica, efecto sin trascendencia clínica y que es reversible al suspender el tratamiento, así como los niveles de homocisteína. Incrementan ligeramente el riesgo de pancreatitis.

5.6. Ácidos grasos omega-3

La administración de ácidos grasos omega-3 parece ser segura y que carece de interacciones clínicamente significativas. El efecto secundario más común son las molestias digestivas. Los efectos antitrombóticos pueden aumentar la propensión al sangrado, especialmente cuando se administran con antiagregantes plaquetarios.

5.7. Perspectivas futuras

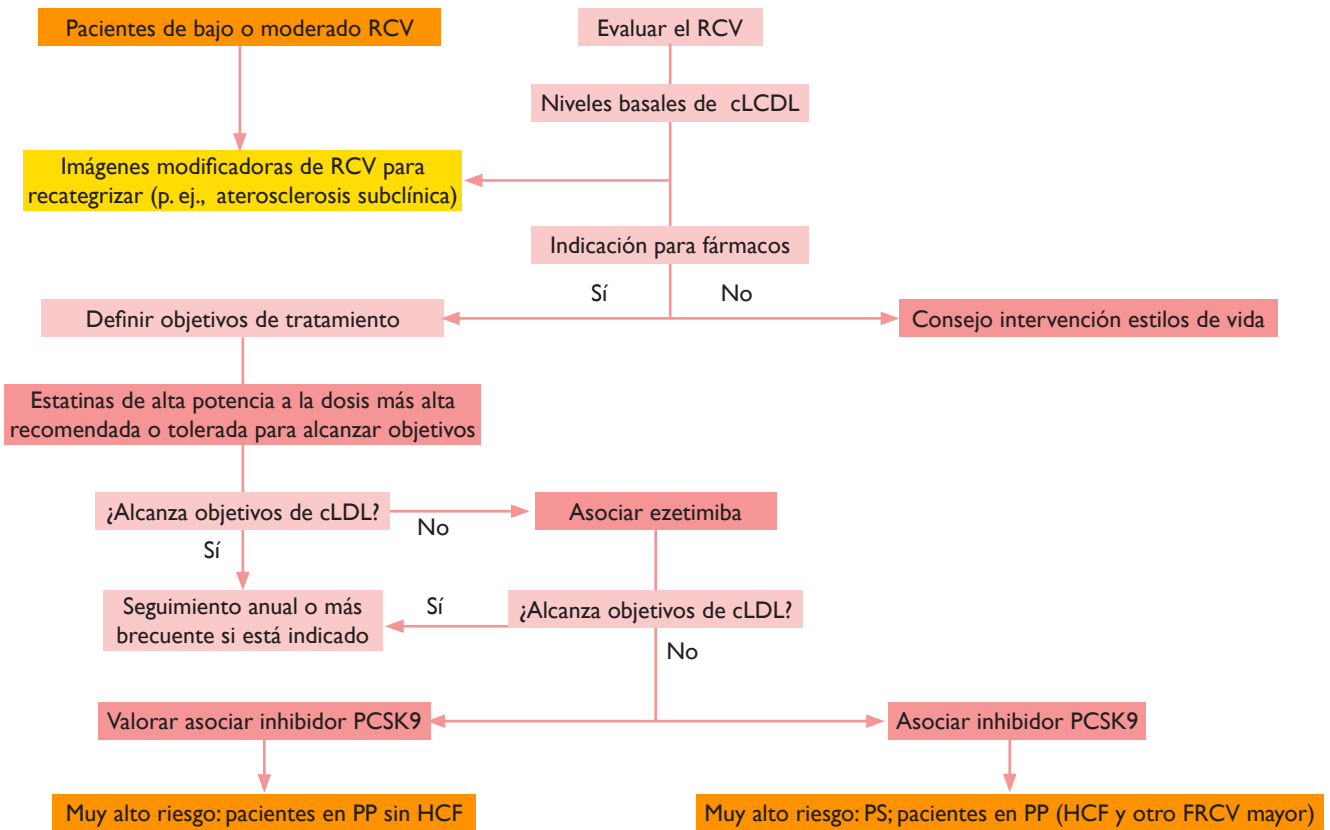
El inclisiran es un ácido ribonucleico (ARN) de interferencia que bloquea la transcripción de la PCSK9, y que puede dosificarse cada 6 meses (estudios en fase III). Por otra parte, el ácido bempedoico (estudios en fase III) es una molécula pequeña oral, primera en su clase que inhibe la síntesis de colesterol al bloquear la acción del citrato de ATP liasa, una enzima citosólica de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima reductasa; hasta ahora se ha probado en pacientes diabéticos y en pacientes con o sin «intolerancia» a las estatinas. En monoterapia, el ácido bempedoico reduce los niveles de cLDL en un 30% y en aproximadamente un 50% en combinación con ezetimiba. El volanesorsen disminuye los TG en un 70%; la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo ha autorizado como adyuvante a la dieta en adultos con familiares confirmados genéticamente con síndrome de quilomicronemia que están en alto riesgo de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y a la terapia reductora de TG ha sido inadecuada.



5.8. Estrategias para controlar el colesterol plasmático

En una proporción significativa de pacientes, con alto o muy alto RCV, si no logran el objetivo con las dosis máximas toleradas de estatina, se recomienda la combinación con ezetimiba y, si aun así no alcanzan el objetivo, se plantea la asociación de un inhibidor PCSK9 (figura 1).

Figura 1. Algoritmo para el manejo farmacológico de la reducción del cLDL



El nivel basal del cLDL y el RCV estimado deben orientar la intensidad del tratamiento que se debe aplicar. La guía usa una clasificación de la intensidad del tratamiento que puede ser de utilidad. En España hay publicada una guía de selección de la intensidad del tratamiento hipolipemiante basada en estos principios, y que se acaba de actualizar⁴⁹ (tabla 7).

Tabla 7. Intensidad del tratamiento basado en el nivel basal del cLDL

Tratamiento	Reducción media del cLDL
Estatinas de moderada potencia	30%
Estatinas de alta potencia	50%
Estatinas de alta potencia y ezetimiba	65%
Inhibidor de la PCSK9	60%
Estatinas de alta potencia con inhibidor de la PCSK9	75%
Estatinas de alta potencia con inhibidor de la PCSK9 y ezetimiba	85%

5.9. Estrategias para controlar los triglicéridos del plasma

Aunque el riesgo de ECV aumenta cuando los TG en ayunas son > 150 mg/dL, el uso de medicamentos para reducir los niveles de TG solo puede ser considerado en pacientes de alto o muy alto RCV (es decir, cuando los TG son > 200 mg/dL). Las hipertrigliceridemias responden muy bien a las medidas no farmacológicas, fibratos y ácidos grasos polinsaturados omega-3.

6. Manejo de las dislipemias en diferentes escenarios clínicos

6.1. Dislipemias familiares

Se destaca la importancia del manejo de la hiperlipemia familiar combinada por el mayor riesgo absoluto de los pacientes con HTG. También se recomienda manejar como pacientes de muy alto riesgo a aquellos con HCF y ECV o con otro factor de riesgo, mientras que, en la anterior guía³, a estos últimos se les consideraba como de RCV alto. Esto implica unos objetivos más exigentes y el uso de fármacos de alta potencia hipolipemiante desde el diagnóstico. Del mismo modo, se destaca que la presencia de disbetalipoproteinemia familiar implica un riesgo de enfermedad cardiovascular muy alto para quien la padece, precisando en su mayoría estatinas y/o fibratos para su tratamiento. Tampoco existen cambios entre ambas respecto a la importancia de la detección y el manejo de la HTG por el riesgo de pancreatitis, manteniendo las recomendaciones dietéticas (restricción de calorías y grasas, junto a abstinencia de alcohol) y el uso fibratos con ácidos grasos omega-3 como tratamiento coadyuvante o la lomitapida en casos graves, y un nuevo fármaco, el volanesorsen, para casos de síndrome de hiperquilomicronemia genéticamente confirmados.

6.2. Mujer

Se recomienda el tratamiento con estatinas en mujeres tanto en PP como PS, con las mismas indicaciones y objetivos que para los hombres, aunque se reconoce la escasa disponibilidad de ECA sobre los beneficios cardiovasculares del tratamiento con estatinas en mujeres. También se indica que los efectos beneficiosos de otros hipolipemiantes (ezetimiba, fibratos e inhibidores de la PCSK9) son similares en mujeres y en hombres.

6.3. Personas mayores

Se recomienda el tratamiento con estatinas para personas mayores con ECV establecida, igual que para pacientes más jóvenes. En la guía de 2016, se aconsejaba el tratamiento con estatinas si el RCV SCORE era $\geq 10\%$, en la de 2019 se recomienda el tratamiento con estatinas para PP, en función del nivel de riesgo, en personas ≤ 75 años. Indica que se puede considerar el inicio del tratamiento con estatinas para la PP en personas > 75 años, si presentan RCV alto o muy alto. Se aconseja iniciar el tratamiento con estatinas a dosis bajas si existe insuficiencia renal y/o la posibilidad de interacciones farmacológicas, habituales en ancianos polimedicados, e ir aumentando la dosis de forma progresiva hasta lograr los objetivos de cLDL.

Se requiere más evidencia para respaldar el uso del tratamiento con estatinas en PP en personas > 75 años, pero particularmente en > 80 años. Los estudios publicados en los últimos años parecen indicar beneficios de las estatinas en las personas mayores con enfermedad cardiovascular⁵⁰⁻⁵². Se han propuesto otras estrategias para evaluar el RCV en los mayores de 75 años, que tienen en cuenta una valoración geriátrica global⁵³. Una reciente publicación propone un cálculo de RCV diferente al tradicional para mayores de 75 años, mediante una herramienta que considera el riesgo de ECV junto con las preferencias de los pacientes, la fragilidad y los potenciales efectos adversos del tratamiento⁵⁴.

6.4. Diabetes y síndrome metabólico

Se destaca la importancia de considerar las características específicas de la dislipemia en personas con DM y síndrome metabólico, afirmando que la dislipidemia aterogénica es uno de los principales factores de riesgo de ECV en personas con DM2 y en personas con obesidad abdominal y resistencia a la insulina o con intolerancia a la glucosa.

Se indica que se considere el uso de estatinas solas o combinadas con otros hipolipemiantes para alcanzar los objetivos determinados. La terapia con estatinas no se recomienda en pacientes con DM premenopáusicas que estén considerando un embarazo o no usen anticoncepción adecuada. Además, se puede considerar el tratamiento con estatinas tanto en pacientes con DM1 como con DM2 con edades ≤ 30 años, con evidencia de daño en órganos diana, siempre que no se planifique el embarazo.

La evidencia disponible no aclara las dudas respecto al nivel arbitrario de cLDL indicado como objetivo a alcanzar (tabla 2). Los objetivos propuestos son difíciles de lograr en Atención Primaria.



6.5. Pacientes en prevención secundaria o con eventos cardiovasculares previos

Se ha incluido una nueva recomendación en pacientes que presentan un síndrome coronario agudo (SCA): para los pacientes que se presentan con un SCA y cuyos niveles de cLDL no están en el objetivo, a pesar de tomar la dosis de estatina máxima tolerada y ezetimiba, se debe considerar agregar un inhibidor de PCSK9 de forma temprana después del evento (si es posible, durante la hospitalización).

En la guía se indica que si no se alcanza el objetivo de cLDL después de 4-6 semanas, a pesar del tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada y ezetimiba, se recomienda asociar un inhibidor de PCSK9, señalando, también, que se podría considerar solo o combinado con ezetimiba para pacientes que no toleran las estatinas o las tienen contraindicadas.

Se aconseja iniciar o continuar precozmente, tras el ingreso, el tratamiento con dosis altas de estatinas para todos los pacientes con SCA sin contraindicación o historia de intolerancia, independientemente del valor inicial del cLDL. Se recomienda medir los niveles de lípidos 4-6 semanas después del SCA para determinar si se han logrado los objetivos y evaluar la seguridad del tratamiento. Además, se aconseja la combinación con ezetimiba si el objetivo de cLDL no se alcanza tras 4-6 semanas con la dosis máxima de estatina tolerada o usarla sola si existe intolerancia o contraindicación para las estatinas.

En pacientes con ECV que presentan un segundo evento vascular en los siguientes 2 años del primero con un cLDL < 55 mg/dL, el objetivo de cLDL que debe ser considerado es < 40 mg/dL.

Se incluye la recomendación de tratamiento hipolipemiante intensivo (estatinas a las dosis máximas toleradas, junto con ezetimiba o una combinación con un inhibidor de PCSK9, si es necesario) para pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica.

6.6. Otras poblaciones especiales en riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Se indica que la presencia de enfermedades crónicas inflamatorias inmunológicas son un modificador de riesgo, y debe considerarse al estimar el riesgo total de ECV. Sin embargo, no se recomienda el uso de fármacos hipolipemiantes solo en base a su presencia.

7. Monitorización y seguimiento del paciente

La respuesta a la terapia farmacológica se puede evaluar a las 6-8 semanas desde el inicio del tratamiento. Como norma general, el seguimiento mediante analítica se realiza a los 6-12 meses, aunque este plazo es arbitrario. Como mínimo, se debe determinar el cLDL, aconsejando disponer de un perfil lipídico completo. También debe analizarse el colesterol no HDL o la ApoB y utilizarlos como dianas terapéuticas secundarias. Por otra parte, podría existir un impacto de la monitorización periódica del perfil lipídico en la adherencia del paciente a los cambios en el estilo de vida y al régimen farmacológico. Probablemente, además de las analíticas, intervienen otros aspectos en la adherencia como el nivel educativo del paciente, el contacto regular y la evaluación de seguimiento.

7.1. Efectos adversos de estatinas y fibratos (ver apartados 5.1, 5.5 y 7.2).

Las estatinas rara vez causan daño muscular grave, aunque con frecuencia los pacientes que las consumen manifiestan una posible intolerancia a las mismas que dificulta su utilización. Sin embargo, la verdadera intolerancia a las estatinas es rara, y generalmente es posible administrar alguna forma de terapia (cambiando la estatina o reduciendo la dosis) en la mayoría de pacientes con riesgo de ECV. No se recomienda la monitorización sistemática durante el tratamiento con estatinas de las alaninas aminotransferasa (ALT). Aumentan la glucemia y el riesgo de DM (ver apartado 5.1), pero la reducción absoluta en el riesgo de ECV en pacientes de alto riesgo claramente supera los posibles efectos adversos de un pequeño incremento en la incidencia de DM.

Los fibratos suelen tolerarse bien (ver apartado 5.5). El aumento de homocisteína causado por los fibratos es neutro con respecto al riesgo de ECV; sin embargo, este aumento puede reducir la elevación de los niveles de cHDL y ApoAI, contribuyendo a disminuir los beneficios de los fibratos en los parámetros clínicos de enfermedad cardiovascular.

7.2. Determinaciones analíticas en pacientes en tratamiento con hipolipemiantes y actuación

Antes de iniciar el tratamiento con fármacos hipolipemiantes, se deben realizar al menos dos determinaciones de perfil lipídico separadas 1-12 semanas, salvo cuando se recomienda un tratamiento farmacológico inmediato, como el SCA y en pacientes con RCV muy alto. Después de iniciar el tratamiento, se deben analizar los lípidos a las 8 (\pm 4) semanas y cuando se ajuste la dosis también se debe repetir una analítica para lograr unos valores que estén dentro de un objetivo adecuado. Una vez alcanzado el objetivo óptimo del perfil lipídico, se debe medir este anualmente, excepto si existen problemas de adherencia u otros motivos específicos que justifiquen revisiones más frecuentes.

Las enzimas hepáticas se deben medir antes de empezar el tratamiento hipolipemiante y en una sola ocasión al cabo de las 8 y 12 semanas de comenzar el tratamiento o después de aumentar la dosis. Posteriormente, no se recomienda el control sistemático de ALT, a menos que existan síntomas de enfermedad hepática o si se asocian fibratos. Si durante las determinaciones se objetiva un aumento de transaminasas, si la ALT aumenta menos de 3 veces el LSN, se mantiene el tratamiento y se repite la analítica a las 4-6 semanas. Si el incremento supera en 3 o más veces el LSN, se interrumpe el tratamiento o se reduce la dosis, y se reevalúa dicho incremento a las 4-6 semanas. En este último caso, tras normalizar el valor de ALT, se puede reintroducir el tratamiento, mientras que, si ese valor permanece elevado, se estudiarán otras causas.

La CK se debe medir antes de iniciar el tratamiento, repitiendo la determinación si su valor supera en 4 veces el LSN. Tras iniciar el tratamiento, no es preciso monitorizar la CK, determinándola solo si existen síntomas musculares. En cambio, sí debemos vigilar la posible miopatía y la elevación de CK de los pacientes en riesgo (como las personas ancianas), de los deportistas, y en aquellas personas con tratamiento concomitante o medicaciones múltiples, así como cuando haya una enfermedad renal o hepática. Si se detecta una elevación de CK en un paciente en tratamiento con estatinas, se actuará según se indica en la **tabla 8**.

También se recomienda la determinación de la glucosa o de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), debido al mayor riesgo de desarrollo de DM. Se indica que se debe considerar hacer de forma regular análisis de HbA1c o de la glucosa en los pacientes con alto riesgo de desarrollar DM y en los que sigan tratamiento con dosis altas de estatinas. Además, los grupos a considerar para el control de la glucosa son las personas ancianas y los pacientes con síndrome metabólico, obesidad u otros signos de resistencia a la insulina.

8. Adherencia

Se dedica un amplio espacio al cumplimiento tanto de las recomendaciones sobre estilos de vida como sobre el tratamiento farmacológico. Así, antes de plantear cualquier cambio terapéutico, es necesario valorar la adherencia al tratamiento e insistir en su importancia para alcanzar los objetivos planteados, que en esta guía son especialmente exigentes, lo que refuerza la necesidad de la adherencia.

Las bajas tasas de adherencia afectan a todos los medicamentos utilizados para prevenir la ECV. Como predictores de la ausencia de adherencia a las estatinas, se ha identificado la prescripción en PP, comparada con la prescripción en PS, los ingresos económicos bajos, la edad avanzada, el uso de regímenes farmacológicos múltiples y complejos, el coste económico y los olvidos debidos a la ausencia de síntomas o a comorbilidades psicológicas.

Tabla 8. Actuación ante la presencia de miopatía por estatinas

Con un aumento \geq 4 veces el LSN	Con un aumento < de 4 veces el LSN
<ul style="list-style-type: none"> • Si CK > 10 veces el LSN, interrumpir el tratamiento, comprobar la función renal y monitorizar la CK cada 2 semanas • Si CK < 10 veces el LSN sin síntomas, continuar el tratamiento hipolipemiante monitorizando la CK • Si CK < 10 veces el LSN con síntomas, interrumpir el tratamiento con estatinas y monitorizar la normalización de CK antes de reintentarlo con una dosis más baja de estatinas • Considerar la posibilidad de una elevación transitoria de CK por otras causas, como el esfuerzo • Considerar una posible miopatía si la CK permanece elevada • Considerar un tratamiento combinado o un fármaco alternativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Si no hay síntomas musculares, continuar el tratamiento con estatinas (se debe alertar al paciente de la importancia de informar sobre posibles síntomas; determinar la CK) • Si hay síntomas musculares, monitorizar los síntomas y la CK regularmente • Si los síntomas persisten, interrumpir el tratamiento con estatinas y reevaluar los síntomas a las 6 semanas; reevaluar la indicación de tratamiento con estatinas • Considerar reintroducir el tratamiento con la misma estatina u otra • Considerar dosis bajas de estatina, tratamiento en días alternos o 1-2 veces por semana o terapia combinada



La deficiente alfabetización en salud es un problema relevante en la adherencia al tratamiento. Los pacientes ancianos y los que tienen un nivel socioeconómico bajo y enfermedades crónicas son especialmente vulnerables. Estos pacientes pueden presentar confusiones si siguen pautas farmacológicas complejas que incluyen varios medicamentos (polimedición) y varias tomas al día. Se indican algunos aspectos importantes que pueden mejorar el beneficio que obtienen los pacientes de las intervenciones en la salud son: buenas dotes de comunicación interpersonal y actitud empática y sin juzgar al paciente; ofrecer instrucciones claras y simples sobre el tratamiento farmacológico respaldadas por instrucciones escritas; uso de palabras sencillas sin términos médicos; limitar el número de instrucciones a un máximo de tres puntos; usar el método de enseñanza escolar para confirmar que se ha entendido todo; utilizar materiales de apoyo (imágenes, vídeos o grabaciones) para mejorar la atención, animar a hacer preguntas y discutir; usar habilidades para la entrevista motivacional que pueden ser útiles para comunicarse con los pacientes que son ambivalentes o que están en contra de iniciar o continuar un tratamiento farmacológico; ayudar a establecer un buen nivel de autoeficacia y confianza aprovechando la teoría social del aprendizaje.

Muchas de las intervenciones para mejorar la adherencia⁵⁵ incluyen actuaciones como seguimiento telefónico, visitas intercaladas y monitorización de las prescripciones repetidas. Sin embargo, las intervenciones revisadas pueden ser difíciles de reproducir en la práctica clínica diaria debido al coste y la disponibilidad de personal.

Un ECA realizado en nuestro país, en el ámbito de Atención Primaria, indica la utilidad de la combinación de estrategias individuales para mejorar la adherencia⁵⁶, sus resultados demostraron que, en comparación con las actuaciones recomendadas por la guías de práctica clínica en la consulta, una intervención combinada (compuesta por entrega de material escrito, mensajes de texto y tarjetas de registro del cumplimiento) añadida a esas actuaciones se asoció tanto a un mejor cumplimiento del tratamiento hipolipemiante como a una mayor reducción del cLDL.

Existen una serie de consejos que podemos usar al prescribir medicaciones múltiples para ayudar a los y las pacientes a mejorar su adherencia: «acordar» en lugar de «dictar» un régimen terapéutico al paciente y adaptarlo a su estilo de vida y a sus necesidades personales; reforzar las instrucciones verbales con instrucciones claras por escrito; simplificar la pauta terapéutica y considerar una combinación de dosis fija cuando sea posible; realizar una revisión regular de los medicamentos para minimizar la polifarmacia; promover la autovigilancia y utilizar la tecnología para los recordatorios; proporcionar información sobre los efectos secundarios más frecuentes y discutir las estrategias de tratamiento e involucrar en este a la pareja del o la paciente, a otros familiares o al cuidador.

9. Resumen

En la **tabla 9** hemos resumido los aspectos más relevantes de la nueva guía; en la **tabla 10** hay un resumen de qué hacer y de qué no hacer, y en la **tabla 11** sintetizamos cuáles son las metas de tratamiento y los objetivos para la prevención de ECV.

Tabla 9. Aspectos más relevantes de la guía

<ul style="list-style-type: none"> En individuos con RCV calculado, mediante el SCORE, como bajo o moderado, se aconseja el uso de pruebas de imagen para ajustarlo: evaluación de la placa aterosclerótica (carótida o femoral) con ultrasonografía o la medición de calcio coronario con tomografía (considerar también otros modificadores de riesgo)
<ul style="list-style-type: none"> La medición de Lp a debe considerarse al menos por una vez en los adultos para identificar aquellos con niveles >180 mg/dL que tendrían un riesgo equivalente de ECV al que se asocia con HCFHe
<ul style="list-style-type: none"> Antes se recomendaba la medición de ApoB como un marcador alternativo de riesgo, especialmente en presencia de TG altos. Actualmente, la recomendación se mantiene para tamización, diagnóstico y manejo cuando no está disponible cLDL (incluso sobre medición de cHDL), especialmente en TG altos, DM, obesos o incluso en escenarios donde el cLDL es muy bajo
<ul style="list-style-type: none"> Estas guías reafirman que a mayor RCV, si se consiguen niveles de cLDL más bajos, mejor. Incluso en pacientes con ECV que experimentan un segundo evento en menos de 2 años (no necesariamente del mismo tipo del primero), a pesar de una adecuada terapia con estatina, deben considerarse niveles de cLDL < 40 mg/dL. Recomendación muy novedosa basada en la evidencia más reciente en estudios con inhibidores de PCSK9
<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento con estatinas se recomienda para PP de acuerdo con el nivel de riesgo en adultos < 75 años
<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con DM2 de muy alto riesgo se aconseja una reducción > 50% de la línea de base y un cLDL < 55 mg/dL. En aquellos de alto riesgo, la recomendación en cuanto a línea de base se mantiene con cLDL < 70 mg/dL. Las estatinas se recomiendan en DM1 en muy alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> No se aconseja la terapia con estatinas en mujeres premenopáusicas diabéticas que estén pensando en quedarse embarazadas o que no tengan anticoncepción adecuada
<ul style="list-style-type: none"> Debe considerarse intensificar la terapia con estatinas antes de introducir terapia combinada. En caso de no lograr objetivos, se recomienda la combinación estatina y ezetimiba
<ul style="list-style-type: none"> En las guías anteriores, en caso de no alcanzar metas con estatinas, se recomendaba asociar un inhibidor de la absorción de colesterol, ahora la indicación es añadir ezetimibe (se eliminan las resinas)
<ul style="list-style-type: none"> La recomendación de usar un inhibidor de la PCSK9 en pacientes de muy alto riesgo para PS que están fuera de metas de cLDL, a pesar de dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, se hace más robusta por mayor evidencia
<ul style="list-style-type: none"> En el caso de síndrome coronario agudo, si no se alcanzan los objetivos de LDL con dosis máxima de estatina y ezetimibe en 4-6 semanas, se aconseja asociar un inhibidor PCSK9
<ul style="list-style-type: none"> En pacientes ancianos se recomienda iniciar la estatina a dosis bajas en caso de compromiso renal significativo o potencial interacción farmacológica, y titular de manera progresiva hasta alcanzar objetivos
<ul style="list-style-type: none"> Es importante diferenciar entre la miopatía por estatinas y los síntomas musculares asociados a las estatinas, dado la discordancia entre la frecuencia de síntomas reportados en estudios clínicos controlados frente a estudios observacionales y, basado en esta evaluación, debe tenerse en cuenta respecto a su continuidad
<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con alto riesgo y TG 135-499 mg/dL, a pesar de tratamiento con estatinas, debe considerarse asociar ácidos grasos polinsaturados (eicosapentaenoico 4 g/día)

Tabla 10. Qué hacer y qué no hacer

HACER	NO HACER
<ul style="list-style-type: none"> Usar las tablas SCORE de países de bajo RCV en nuestro entorno En pacientes con RCV bajo-moderado, plantear pruebas de imagen para ajustarlo (ecografía de carótidas o calcio coronario) Determinación de Lp a al menos una vez en la vida (modificador de riesgo) Determinar ApoB al menos en diabéticos, HTG o cLDL calculado muy bajo RCV alto-muy alto: siempre fármacos; RCV bajo: nunca administrar fármacos; RCV moderado: buscar modificadores de riesgo Reforzar medidas higiénico-dietéticas (dieta DASH y la mediterránea) Si no se alcanzan objetivos, asociar a las estatinas ezetimiba como primera opción Al iniciar tratamiento farmacológico o al intensificarlo, revisión analítica en 6-8 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Hacer cribado de dislipemias en vez de hacerlo de RCV Analíticas en ayunas, sobre todo en pacientes con DM por el riesgo de hipoglucemias y porque la HTG asociada a esta puede enmascarse en ayunas No considerar a los pacientes en PS como de RCV muy alto Considerar a todos los pacientes con DM de alto-muy alto RCV, algunos pueden ser de RCV moderado Calcular el RCV cuando de forma directa es alto o muy alto Pensar que cHDL alto (> 90 mg/dL) es «protector» No buscar enfermedad aterosclerótica subclínica (ITB, Doppler carotideo, calcio coronario) Usar estatinas en mujeres premenopáusicas diabéticas que deseen quedarse embarazadas o no sigan un método anticonceptivo adecuado No iniciar o retirar tratamientos hipolipemiantes únicamente por la edad del paciente No diferenciar miopatía por estatinas de síntomas musculares asociados a las estatinas Atribuir a cifras bajas de cLDL deterioro cognitivo, tumores, etc. Controles analíticos rutinarios de ALT Si el aumento CPK es < 10 veces el LSN y no hay síntomas musculares, retirar la estatina



Tabla 11. Metas de tratamiento y objetivos para la prevención de enfermedad cardiovascular

Tabaquismo	No exposición a tabaco en ninguna forma
Dieta	Dieta saludable baja en grasas saturadas, enfocada en granos integrales, vegetales, frutas y pescado
Actividad física	3,5-7 horas de actividad física moderada a vigorosa por semana (por ejemplo, hacer ejercicio 30-60 minutos la mayoría de los días)
Peso corporal	IMC 20-25 kg/m ² y perímetro abdominal < 94 cm en hombres y < 80 cm en mujeres
Presión arterial	< 140/90 mmHg
cLDL (objetivo terapéutico principal)	Muy alto riesgo en PP o PS: Un régimen terapéutico que logre una reducción del cLDL ≥ 50% y un cLDL < 55 mg/dL Alto riesgo en PP: Un régimen terapéutico que logre una reducción del cLDL ≥ 50% y un cLDL < 70 mg/dL Riesgo moderado en PP: objetivo cLDL < 100 mg/dL Riesgo bajo en PP: objetivo cLDL < 115 mg/dL
Colesterol no HDL	Objetivos secundarios: < 85, 100 y 130 mg/dL en riesgo muy alto, alto y moderado, respectivamente
ApoB	Objetivos secundarios: < 65, 80 y 100 mg/dL en riesgo muy alto, alto y moderado, respectivamente
TG	No es objetivo primario, pero si los TG son < 150 mg/dL indican bajo riesgo, y si son > 150 mg/dL, se precisa la evaluación de otros FRCV
DM	HbA1C < 7%

Bibliografía

- Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, et al. El entorno mundial de las enfermedades cardiovasculares: prevalencia, diagnóstico, terapia y cuestiones de política: un informe del American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25 Suppl):S1-S49.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; Investigadores del estudio INTERHEART. Efecto de los factores de riesgo potencialmente modificables asociados con el infarto de miocardio en 52 países (el estudio INTERHEART): estudio de casos y controles. *Lanceta.* 2004;364:937-52.
- Catapano A, Graham I, De Backer C, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
- 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.* [Internet.] 2020;41:111-88. Disponible en: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of>
- Brotos C, Alemán JJ, Banegas JR, Fondón C, Lobos-Bejarano JM, Martín E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2018. *Aten Primaria.* 2018;50(Supl 1):4-28.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 10;74(10):1376-414. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009. Epub 2019 Mar 17.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotos C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81
- Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013 Nov 20;310(19):2061-8. doi: 10.1001/jama.2013.280532
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016 Jul 1;37(25):1944-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehw152. Epub 2016 Apr 26
- Sniderman A, Robinson J. ApoB en clinical care: pro and con. *Atherosclerosis* 2019 Mar;282:169-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.001. Epub 2018 Nov 10.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018. [PMID: 30423393] doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
- Thanassoulis G. Screening for High Lipoprotein(a): The Time Is Now. *Circulation.* 2019;139(12):1493-6.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso en nombre de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler.* 2019;31(S1):1-43.

14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EPI171764.APPGL.
15. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003
16. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Gram I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:476-85.
17. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1030-40.
18. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61.
19. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin.* 2004; 123(18):686-91.
20. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosúa R, et al. La ecuación ERICE: la nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular para la población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(3):205-15.
21. Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, Bouma BJ, Duijnhouwer AL, Post JG, et al National Working Group on BAV & TAA. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol.* 2018 May 1;258:243-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.145. Epub 2018 Feb 7.
22. Fabijanic D, Luksic B, Ljubkovic M. Statins in primary prevention of cardiovascular disease – should we start while young and healthy ?. *Am J Cardiol* 2020 Jun 10;S0002-9149(20)30562-2. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.006
23. Van Sloten TT, Tafflet M, Périer MC, Dugravot A, Clime RED, Singh-Manoux A, et al. Association of Change in Cardiovascular Risk Factors With Incident Cardiovascular Events. *JAMA.* 2018 Nov 6;320(17):1793-804. doi: 10.1001/jama.2018.16975.
24. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
25. National Institutes of Health. A Clinical Trial of STATin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). [Internet.] [Acceso: 11 de enero de 2020.] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>.
26. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008 Nov 1;102(9):1187-93, 1193.e1. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.056. Epub 2008 Aug 27.
27. Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria.* 2015;47(1):56-65.
28. O'Donnell C. Family history, subclinical atherosclerosis, and coronary heart disease. Barriers and opportunities for the use of family history information in risk prediction and prevention. *Circulation.* 2004; 110:2074-76.
29. Egeberg A, Skov L, Joshi AA, Mallbris L, Gislason GH, Wu JJ. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct;77(4):650-6.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.028. Epub 2017 Aug 18.
30. Luijten J, Van Greevenbroek MMJ, Schaper NC, Meex SJR, Van der Steen C, Meijer LJ, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 2019 Jan;280:1-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.013. Epub 2018 Nov 8.
31. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
32. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wivlott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Eng J Med.* 2017;376:1713-22.
33. Schwartz GG, Szarek SM, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Eng J Med.* 2018;379:2097-2107.
34. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017 Aug 21;38(32):2459-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico PT_evolocumab/V1/03032016. [Internet.] De 03-03-2016. [Acceso: 10 de mayo de 2019.] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>;
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico PT-alirocumab/V1/22042016. [Internet.] De 22-04-2016. [Acceso: 10 de mayo de 2019.] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>
37. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1600176. Epub 2016 Apr 2.



38. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas M-I, Corella D, Aros F, et al for the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389. Epub 2018 Jun 13.
39. Pérez F, Pascual V, Félix J, Pérez P, Delgado J, Domenech M, et al. Documento de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(6):280-310.
40. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
41. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
42. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
43. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133:1073-80.
44. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD003160.
45. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389:2473-81.
46. 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
47. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
48. Lago F, Escribano D, Párraga I. Actualidad de los inhibidores de la PCSK9. *Rev Clin Med Fam*. 2019;12 (3); 125-31.
49. Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica hipocolesterolemizante orientadas a la obtención de los objetivos terapéuticos. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(6):271-7.
50. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;362.
51. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation*. 2017;135:1979-81.
52. Bezin J, Moore N, Mansiaux Y, Steg PG, Pariente A. Real-Life benefits of statins for cardiovascular prevention in elderly subjects: a population-based cohort study. *Am J Med*. 2019;132:740-8.
53. Formiga F, Vidán MT, Ariza-Solé A, Martínez-Selles. Reflexiones sobre la importancia de la fragilidad en la valoración del riesgo cardiovascular en el anciano. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(11):1008-10.
54. Kleipool EF, Dorresnteijn JAN, Smulders YM, Visseren FL, Peters MJ, Muller M. Treatment of hypercholesterolaemia in older adults calls for a patient-centered approach. *Heart*. 2019;0:1-6. doi:10.1136/heartjnl-2019-315600.
55. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD000011.
56. Párraga I, Escobar F, Rabanales J, Lago F, Téllez JM, Villena A, et al. Eficacia de una estrategia combinada para mejorar el control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en pacientes con hipercolesterolemia. Ensayo clínico aleatorizado. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(1):33-41.

