

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo
y complicaciones

COORDINADOR Y COAUTOR

Dr. José Felipe Varona

Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular.
Hospital Universitario HM Montepríncipe.
Facultad HM de Ciencias de la Salud (CUHMED). Universidad Camilo José Cela

AUTORES

Dr. David Fierro González

Médico de Familia. Centro de Salud Armonía, León.
Miembro del Grupo Enfermedad Cardiovascular
SEMERGEN

Dra. Alicia Taboada Duró

Médico de Familia. Miembro del Grupo Enfermedad
Cardiovascular SEMERGEN.
Miembro de la Sociedad Española de
Arteriosclerosis (SEA)



ALTER MÉDICA

ÍNDICE

PRÓLOGO	3
---------	---

CAPÍTULO 1. PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Introducción	7
Lipoproteínas y riesgo cardiovascular	9
La aterogénesis	10
Estabilidad vs. vulnerabilidad de la placa de ateroma	15
Heterogeneidad de las partículas LDL. Subfracciones de LDL	17
Determinación de lípidos y lipoproteínas en el laboratorio	
¿Por qué es tan importante evaluar adecuadamente el perfil lipídico?	20
Puntos clave	30
Bibliografía	31

CAPÍTULO 2. PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

Introducción	35
Evaluar el riesgo cardiovascular. ¿En qué categoría de riesgo está el paciente?	35
Papel de la lipoproteína (a) en la reclasificación del riesgo cardiovascular	43
Búsqueda de lesión aterosclerótica subclínica. Cómo refinar la estratificación del riesgo cardiovascular y a quién	44
Objetivo de cLDL según la categoría de riesgo cardiovascular	52
Puntos clave	56
Bibliografía	58

CAPÍTULO 3. CÓMO ALCANZAR EL OBJETIVO DE CONTROL LIPÍDICO

Estilo de vida. La dieta y la actividad física	63
Tratamiento farmacológico	69
Pasos para alcanzar el objetivo lipídico	83
Puntos clave	93
Bibliografía	95



© Copyright 2025.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin la autorización por escrito del titular del copyright. La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

ISBN: 978-84-09-72015-6

© INSPIRA NETWORK, Group S.L.

C/ Caleruega 102. 28033 Madrid.

Tel. +34 607 82 53 44

PRÓLOGO

La enfermedad vascular aterosclerótica es el sustrato fisiopatológico que justifica la aparición de eventos cardiovasculares, principal causa de mortalidad en nuestro medio. Entre sus factores etiopatogénicos, destaca con luz propia la dislipemia. Por ello, es absolutamente pertinente dedicar una monografía a intentar hacer su manejo más comprensible y sencillo en la práctica clínica diaria.

La aterosclerosis se caracteriza por el desarrollo, progresión y complicación de la placa de ateroma. Por ello, creemos imprescindible destinar el primer capítulo a conocer mejor al “enemigo”, desde un punto de vista clínico y práctico; conocer la secuencia etiopatogénica de la formación de la placa de ateroma, su relación con el desarrollo de eventos clínicos y qué herramientas de laboratorio debemos utilizar para su abordaje terapéutico. Aquí resaltaremos el indiscutible papel protagonista de los niveles de colesterol LDL.

Por otra parte, la predicción del riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares es tan esencial como difícil de precisar. Por ello, destinamos el segundo capítulo a cómo personalizar la estratificación del riesgo del paciente. Abordaremos el beneficio que aporta incorporar los niveles de lipoproteína (a) y los biomarcadores de imagen cuando están disponibles.

Según el riesgo cardiovascular estimado, estableceremos el objetivo de colesterol LDL como principal testigo, para que nos indique que estamos en el camino adecuado para alcanzar la meta (evitar eventos cardiovasculares). El tercer y último capítulo está enfocado en cómo debemos alcanzar ese objetivo, salvando los obstáculos que aparecen en la práctica clínica diaria.

No podemos dejar de agradecer a Alter Médica su patrocinio en este proyecto con finalidad docente y vocación asistencial. Finalmente, agradecemos a nuestra familia su incondicional apoyo en este apasionante mundo de la medicina interna en general y del riesgo cardiovascular en particular.

PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. José Felipe Varona

Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial y
Riesgo Vascular. Hospital Universitario HM
Montepríncipe. Facultad HM de Ciencias de la Salud
(CUHMED). Universidad Camilo José Cela

CAPÍTULO 1

CAPÍTULO 1.

PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. José Felipe Varona

Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular.
Hospital Universitario HM Montepríncipe.
Facultad HM de Ciencias de la Salud (CUHMED). Universidad
Camilo José Cela

1. INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis (formación de placas de ateroma en la pared arterial) es la principal causa de enfermedad cardiovascular, denominada enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). La ECVA es un proceso crónico y multifactorial, que se desarrolla de forma temprana (algunos estudios han mostrado elevada incidencia de aterosclerosis subclínica en población de mediana edad) y constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en nuestro medio (a través del desarrollo de eventos aterotrombóticos).

Hay extensa evidencia del papel central de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el desarrollo de la aterosclerosis. El exceso cuantitativo y/o la disfunción cualitativa de las LDL son los principales factores causales de la formación de la placa de ateroma. Asimismo, de forma reciente se ha acumulado extensa evidencia del papel de la lipoproteína (a) (Lp[a]) como factor de riesgo independiente en la aterogénesis.

En este capítulo vamos a abordar una panorámica del papel de las LDL y la Lp(a) en la fisiopatología de la ECVA, para que nos ayude a comprender por qué es tan importante centrar los objetivos lipídicos en los niveles de LDL y considerar la Lp(a) en el perfil lipídico y en la estimación del riesgo cardiovascular global.

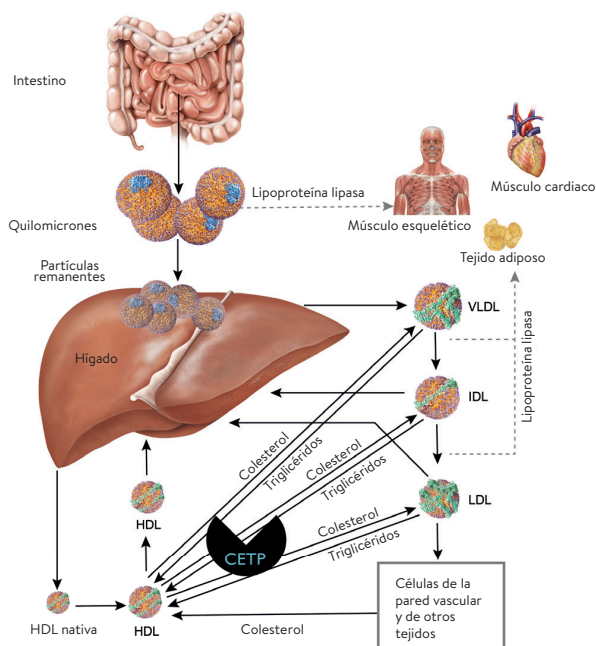
CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

El metabolismo de las lipoproteínas como punto de partida...

La mayor parte del colesterol se sintetiza en el hígado y es empaquetado, junto con los triglicéridos, en lipoproteínas (que contienen apo B) para su distribución por los tejidos. Secuencialmente estas lipoproteínas se van transformando desde VLDL a IDL y LDL, según van perdiendo triglicéridos. Por su parte, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) llevan a cabo el transporte reverso de colesterol (desde los tejidos al hígado) (Figura 1).

Figura 1. Vías metabólicas de las lipoproteínas.



CETP: proteína transferida de ésteres de colesterol. **HDL:** lipoproteína de alta densidad. **VLDL:** lipoproteína de muy baja densidad. **IDL:** lipoproteína de densidad intermedia. **LDL:** lipoproteína de baja densidad.

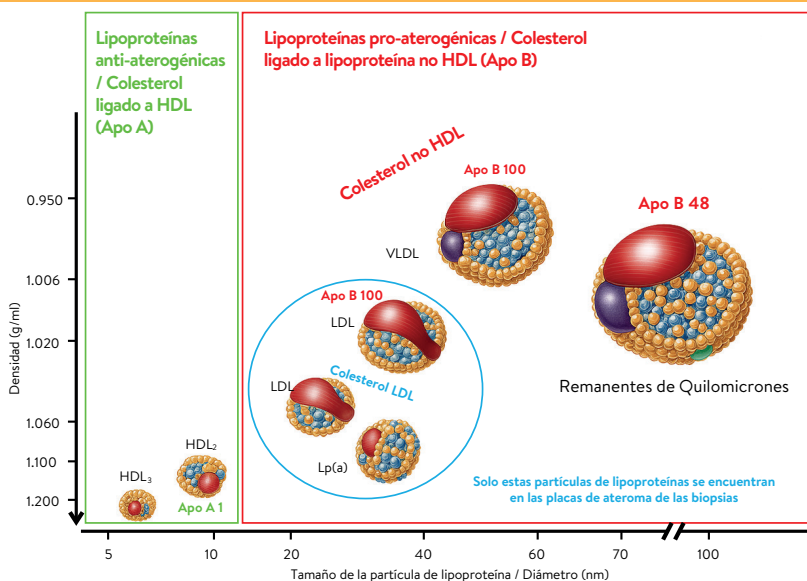
Adaptado de Mach y cols.¹

2. LIPOPROTEÍNAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares cuya finalidad es el transporte de los lípidos en la sangre (por su carácter hidrófobo el colesterol y los triglicéridos no viajan libres en el plasma). Se clasifican por su densidad, que a su vez viene condicionada por su tamaño y la proporción de colesterol esterificado y triglicéridos en su interior. No obstante, desde un punto de vista fisiopatológico y práctico, es más importante su clasificación en función de la principal apolipoproteína (apo) de membrana (Figura 2): apo A1 (colesterol ligado a HDL) vs. apo B100 (colesterol ligado a lipoproteínas no HDL).

Mientras que las HDL (**lipoproteínas apo A1**) son consideradas lipoproteínas antiaterogénica por su papel en el transporte reverso de colesterol (desde la pared arterial hasta el hígado), las lipoproteínas no HDL (**lipoproteínas apo B100**) son las responsables del desarrollo de la aterosclerosis.

Figura 2. Clasificación de las lipoproteínas plasmáticas según densidad, tamaño y apolipoproteína de membrana predominante.



HDL: lipoproteína de alta densidad. **LDL:** lipoproteína de baja densidad. **VLDL:** lipoproteína de muy baja densidad. **Lp(a):** lipoproteína (a).

Adaptada de Solnica y cols.².

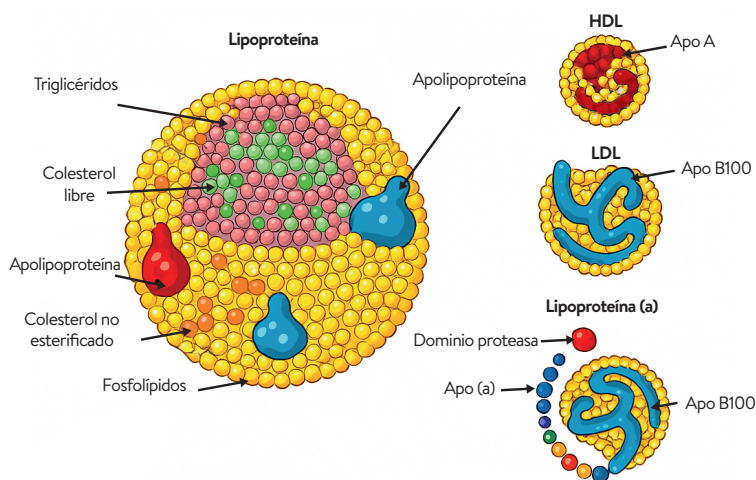
CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

¿Cuál es la diferencia entre LDL y Lp(a)?

La partícula de LDL tiene una única molécula de apo B100 y la Lp(a) es una partícula de LDL a la que se añade una molécula de apo (a) a su molécula de apo B100. Por su parte, la partícula de HDL tiene una única molécula de apo A (Figura 3).

Figura 3. Diferencias entre HDL, LDL y Lp(a).



Adaptado de Lampsas y cols.³.

3. LA ATEROGENESIS

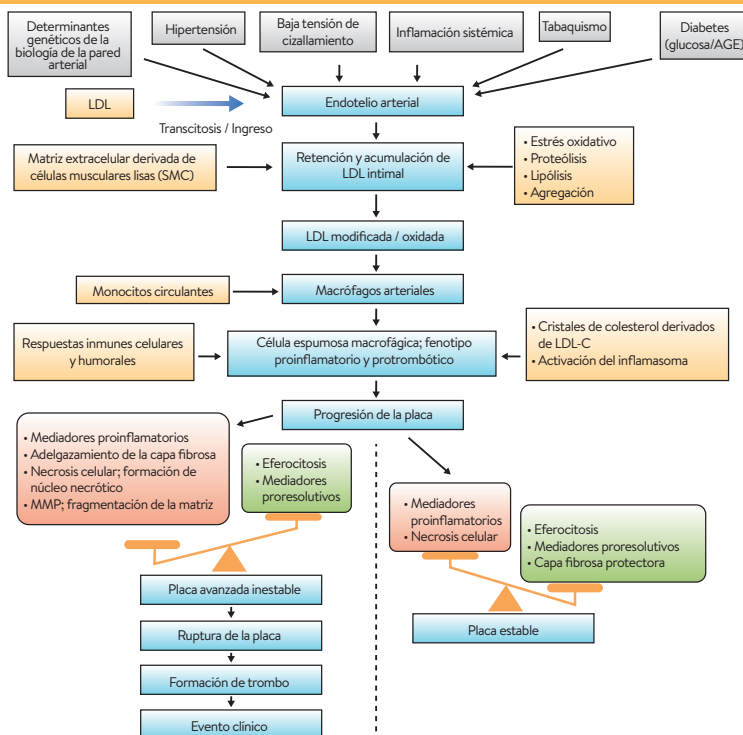
3.1. LDL como factor causal de la aterogénesis

Las partículas LDL son más que un factor de riesgo para originar aterosclerosis. Son el principal factor causal involucrado en el proceso de formación de la placa de ateroma. Así, toda partícula LDL tiene capacidad aterogénica en grado variable, dependiendo de su proporción de proteínas/lípidos, su afinidad por los proteoglicanos de la íntima arterial, su agregabilidad y su susceptibilidad a la oxidación.

CAPÍTULO 1. PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

El proceso aterogénico implica lo siguiente (Figura 4):

Figura 4. Proceso de aterogénesis y papel de la LDL.



LDL: lipoproteínas de baja densidad. **SMC:** célula muscular lisa. **AGE:** productos de glicación avanzada. **MMP:** metalopeptidasas de la matriz.

Adaptada de Borén y cols.⁴.

» **Transcitosis:** las lipoproteínas apo B100 menores de 70 nm de diámetro pueden atravesar el endotelio vascular por transcitosis y acceder a la íntima arterial, especialmente en condiciones fisiopatológicas (**disfunción endotelial**). En este contexto, las LDL (las lipoproteínas aterogénicas más abundantes en el plasma) son la principal fuente de aporte de colesterol a la pared arterial. La transcitosis de las LDL es más que un proceso de filtración pasiva a través de un endotelio disfuncional con aumento de permeabilidad, y en este proceso se

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

implica el paso vesicular fundamentalmente a través del scavenger receptor B1 (SR-B1) endotelial.

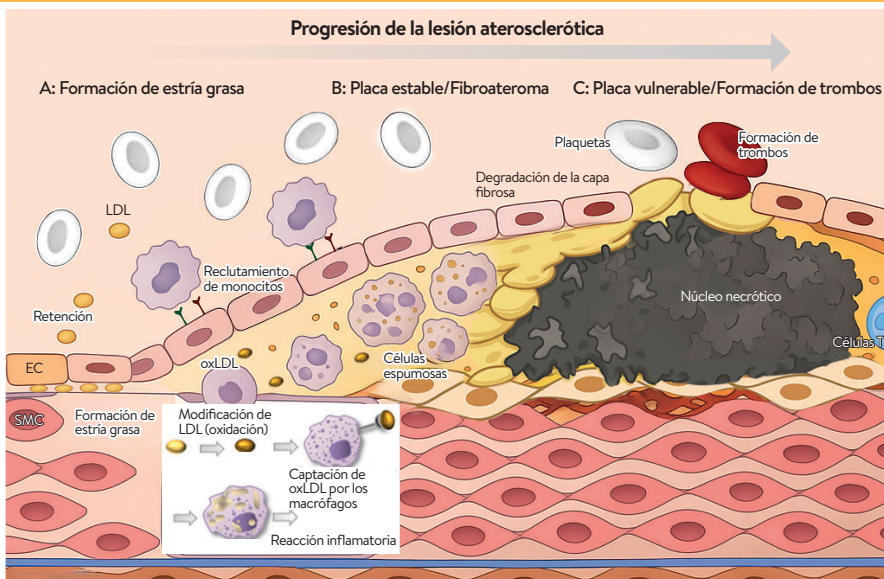
- » **Retención de LDL en la íntima arterial:** la retención y acúmulo selectivo subendotelial de LDL se debe a la interacción específica de su apo B100 con proteoglicanos de la matriz extracelular de la íntima de las arterias susceptibles a la aterosclerosis. Esta interacción provoca el desarrollo de hiperplasia y engrosamiento intimal con acúmulo de células musculares lisas. El proceso se ve favorecido por cambios en la composición (superficial e interna) de las LDL que aumentan su afinidad por los proteoglicanos de la pared arterial. Esta retención intimal de LDL implica la formación de depósitos lipídicos extracelulares (cristales de colesterol) que van a constituir el núcleo lipídico.
- » **Modificación (oxidación y agregación) de las LDL:** una vez que la LDL ha accedido y ha quedado atrapada en el espacio intimal, se produce su modificación, tanto enzimática como no enzimática. Este proceso genera partículas **LDL oxidadas** (oxLDL) que contienen fosfolípidos oxidados (OxPL). Estas LDL oxidadas liberan fragmentos lipídicos pro-inflamatorios e inician una respuesta inflamatoria, activando el endotelio y las células musculares lisas.
- » **Reclutamiento de monocitos:** el endotelio activado responde aumentando su permeabilidad y liberando moléculas de adhesión y citocinas que reclutan células inflamatorias (fundamentalmente monocitos) al interior de la pared arterial. Estos monocitos se activan y diferencian a macrófagos en la íntima arterial y van a promover la oxidación adicional de partículas LDL.
- » **Captación macrofágica de las LDL modificadas:** las partículas LDL modificadas (oxidadas y agregadas, con alto contenido en colesterol) son reconocidas y fagocitadas por el macrófago, que se transforma en **célula espumosa** (macrófago cargado de colesterol/gota grasa, con un fenotipo inflamatorio y protrombótico). La captación de LDL modificadas es a través del receptor scavenger específico del macrófago, ya que las LDL en su estado nativo (sin modificar) no son captadas de forma eficiente por el receptor LDL macrofágico.
- » **Respuesta de la célula muscular lisa vascular:** la acumulación intimal progresiva de LDL oxidadas estimula la proliferación, diferenciación y transformación de las células musculares lisas en: a) fibroblastos,

CAPÍTULO 1. PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

que producen matriz extracelular, que contribuye al encapsulamiento (formación de una **capa fibrosa**) del núcleo lipídico de la placa de ateroma, previniendo su ruptura; y b) osteoblastos, que contribuyen a la calcificación de la capa fibrosa.

- » **Respuesta inflamatoria intimal:** globalmente el proceso induce una inflamación innata y adaptativa contra el colesterol modificado presente en la íntima, con mayor reclutamiento intimal de células immuno-inflamatorias (monocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células dendríticas). Esto lleva a un estado inflamatorio crónico local en la pared vascular que induce muerte celular (por apoptosis y necrosis) contribuyendo a la formación de un **núcleo lipídico necrótico** (que contiene cristales de colesterol derivados de las LDL y detritus celulares/extracelulares) en el interior de la placa de ateroma (Figura 5).

Figura 5. Progresión de la lesión aterosclerótica: desde la retención y oxidación intimal de LDL (estría grasa) hasta la formación de la placa de ateroma y su complicación con ruptura y trombosis.



EC: célula endotelial. **SMC:** célula muscular lisa. **OxLDL:** lipoproteína de baja densidad oxidada.

Adaptada de Charla y cols.⁵.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

- » **Progresión de la placa:** la resolución de esta respuesta inflamatoria depende de un eficiente aclaramiento por fagocitosis (eferocitosis) de los detritus celulares y las LDL modificadas, para crear un ambiente antiinflamatorio. Sin embargo, en las lesiones ateroscleróticas predomina una **eferocitosis celular defectuosa**, con deficiente resolución de la inflamación. Esto origina la progresión de la placa de ateroma, con la consiguiente formación de un núcleo lipídico necrótico cada vez más prominente.

3.2. Papel de otras lipoproteínas apo B en la aterogénesis

Además de las LDL, otras lipoproteínas menores de 70 nm de diámetro pueden exacerbar el proceso aterogénico. Entre estas destaca la **lipoproteína (a)**, que es una subclase de LDL a cuya apo B se une de forma covalente una apo (a), confiriéndola una extraordinaria capacidad aterogénica, además de propiedades protrombóticas y proinflamatorias adicionales. Por su parte, las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL e IDL, también denominadas partículas remanentes) son captadas en estado nativo por el macrófago arterial a través de la interacción de su apo B con el receptor LDL macrofágico (a diferencia de las LDL clásicas pobres en triglicéridos, que precisan ser modificadas para ser fagocitadas por el macrófago a través del receptor scavenger).

3.3. Papel del receptor de LDL en la aterogénesis

La mayor estancia en la circulación (y por tanto la mayor concentración en plasma) de las partículas LDL puede ser el resultado de: 1) la deficiencia o disfunción en el receptor LDL hepático, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar; o 2) alteración en la estructura y/o composición de las partículas LDL que deterioran su afinidad y capacidad de unión por el receptor LDL, como ocurre en la dislipemia aterogénica y la hipertrigliceridemia combinada (donde predominan partículas LDL pequeñas y densas, que condicionan un descenso de su catabolismo con mayor tiempo de estancia en el plasma).

3.4. Papel de las HDL en la aterosclerosis

Las HDL, a través de su principal apoproteína apo A1, poseen propiedades funcionales antiaterogénicas, incluyendo su capacidad para la extracción del colesterol celular y su actividad antioxidante y antinfla-

CAPÍTULO 1. PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

matoria. Por ello, pueden retrasar la progresión de la placa mediante la salida de los lípidos y la atenuación de la modificación oxidativa de las LDL y los procesos inflamatorios impulsados por ellas. Sin embargo, en la placa de ateroma habitualmente la apo A1 de las HDL es disfuncional como consecuencia de su oxidación.

3.5. Determinantes genéticos

Se han identificado varios loci genéticos que regulan la susceptibilidad de la pared arterial a la transcitosis, infiltración, retención y modificación de las LDL, y cuya alteración/desregulación está asociada con el desarrollo de enfermedad arteriosclerótica (coronaria).

4. ESTABILIDAD VS. VULNERABILIDAD DE LA PLACA DE ATEROMA (Figura 5)

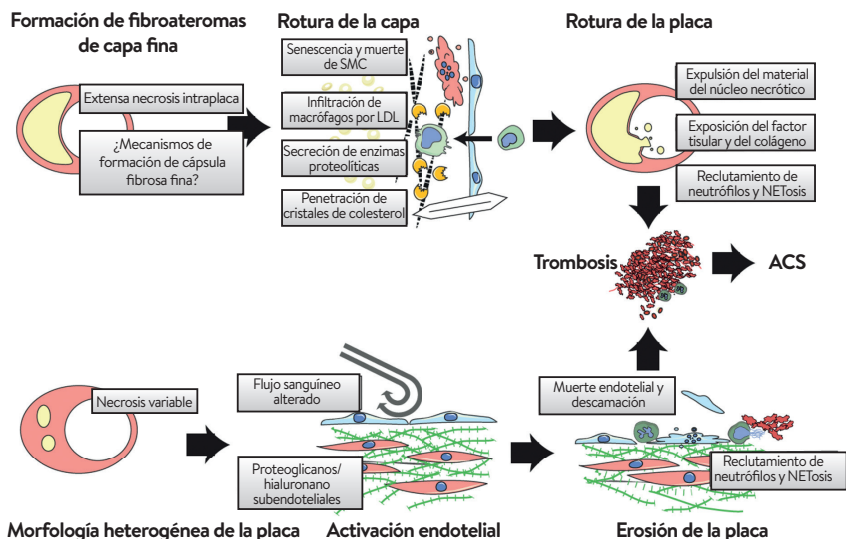
La composición y la arquitectura de la placa se relacionan con su estabilidad. En el desarrollo y progresión de la lesión aterosclerótica, la interrelación entre factores biológicos (el proceso inflamatorio dirigido por las LDL y la respuesta que aísla la placa dirigida por las células musculares lisas modificadas) y factores mecánicos (flujo turbulento, especialmente en las bifurcaciones) es compleja y heterogénea, pudiendo determinar segmentos arteriales con diferente actividad: sectores quiescentes, áreas con estenosis crónica (potencialmente sintomáticas) y tramos vulnerables a la ruptura.

En líneas generales, las lesiones extensas (aunque poco estenóticas) que desarrollan un núcleo lipídico significativo (con alto contenido de cristales de colesterol y amplia necrosis en su interior) que alcanza la superficie luminal de la pared arterial por una capa fibrosa muy fina presentan alto riesgo de **ruptura de la placa** (con la subsecuente formación de un trombo amenazante). Constituyen la principal fisiopatología subyacente de la inmensa mayoría de los casos de trombosis coronaria intraluminal/síndromes coronarios agudos oclusivos. La trombosis sobre la placa rota requiere, además de las características morfológicas específicas descritas, un potente estímulo protrombótico originado por la exposición del interior lipídico necrótico de la placa al torrente sanguíneo (Figura 6).

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Figura 6. Mecanismos de complicación (ruptura y erosión) de la placa de ateroma.



SMC: célula muscular lisa. **LDL:** lipoproteínas de baja densidad. **NETosis:** muerte celular por activación extracelular de neutrófilos. **ACS:** síndrome coronario agudo. Adaptada de Borén y cols.⁴.

Por el contrario, las lesiones sin un núcleo lipídico significativo y con una gruesa capa fibrosa “aislante” son estables y presentan bajo riesgo de ruptura. Sin embargo, la **erosión de la placa** (como consecuencia de la activación endotelial medida por proteoglicanos/neutrófilos y por el estrés mecánico asociado al flujo turbulento y a la hipertensión arterial) podría desencadenar muerte y desprendimiento endotelial con un fenómeno de trombosis intravascular (aún con placa intacta) y el desarrollo de un síndrome coronario agudo no oclusivo (Figura 6).

El papel de la **calcificación arterial (coronaria)** y su relación con la estabilidad de la placa de ateroma es controvertido. Si bien se ha demostrado que la severidad de la calcificación arterial es una fuerte predicción de morbilidad y mortalidad cardiovascular, no está claro si el calcio arterial

coronario es simplemente un marcador de enfermedad arteriosclerótica avanzada o si realmente aumenta el riesgo de ruptura de la placa. Adicionalmente, el ejercicio de alta intensidad y el tratamiento con estatinas promueven la calcificación coronaria sin aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, sugiriendo un papel estabilizador de la placa.

5. HETEROGENEIDAD DE LAS PARTÍCULAS LDL. SUBFRACCIONES DE LDL

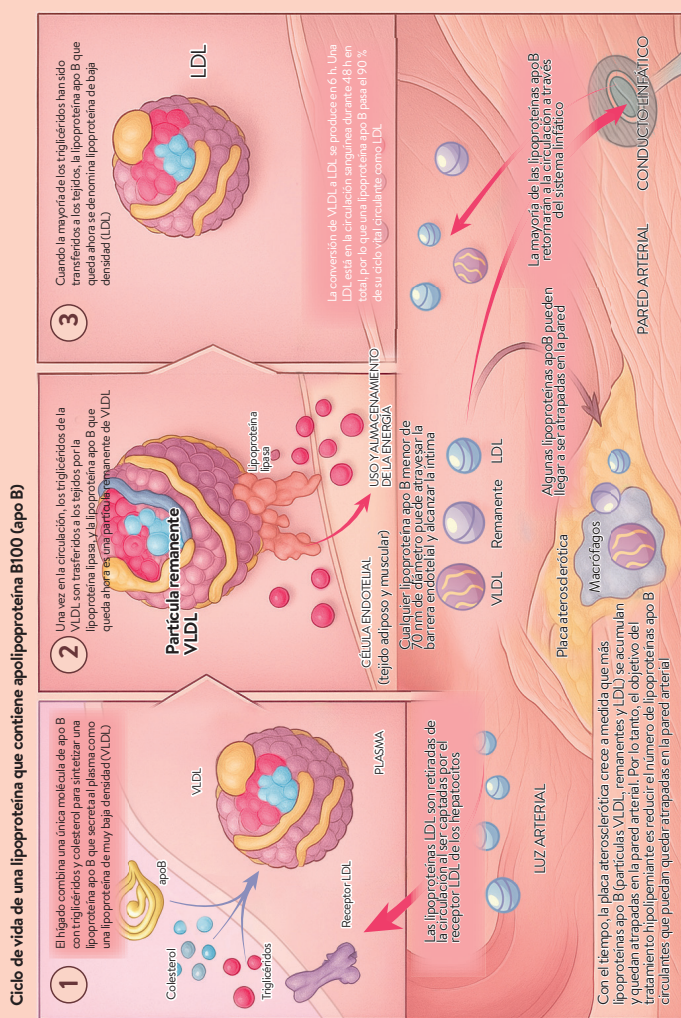
Realmente, la práctica totalidad de partículas LDL provienen de las VLDL (lipoproteínas apo B100) sintetizadas en el hígado que han ido cediendo ácidos grasos y colesterol libre para transformarse secuencialmente en IDL (o VLDL remanente) y finalmente en LDL, que es la lipoproteína con mayor vida media y tiempo de estancia en la circulación sanguínea del espectro VLDL-LDL (Figura 7). La partícula de LDL (compuesta por un 80 % de lípidos y cuya principal apolipoproteína de superficie es la apo B100) es el principal transportador de colesterol en el plasma y comprende un espectro de subclases de partículas LDL con diferentes características fisicoquímicas, metabólicas y funcionales. Se reconocen cuatro subclases mayores de LDL, que vienen determinadas fundamentalmente por los niveles de triglicéridos plasmáticos (Figura 8).

- » **LDL I:** partículas grandes flotantes de baja densidad.
- » **LDL II:** partículas de tamaño y densidad intermedia.
- » **LDL III: partículas pequeñas y densas** con alto poder aterogénico. De hecho, ensayos clínicos y cohortes prospectivas han demostrado que la concentración de partículas LDL pequeñas y densas (y no la de partículas LDL grandes) **predicen la incidencia de enfermedad coronaria**, independientemente del nivel total de colesterol ligado a LDL. La constelación de cambios lipoproteicos que originan el aumento de partículas LDL pequeñas y densas y de VLDL ricas en triglicéridos representa el fenotipo lipídico denominado **dislipemia aterogénica**, que es característica del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus tipo 2.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

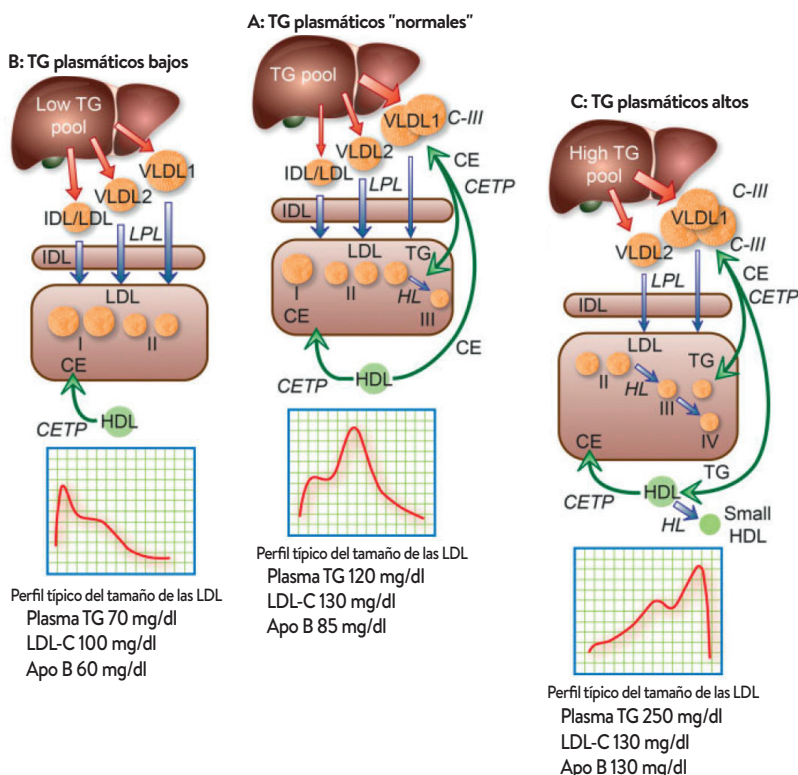
Figura 7. Ciclo vital de las lipoproteínas que contienen apo B (apolipoproteína B100) y su papel en el desarrollo de aterosclerosis.



LDL: lipoproteína de baja densidad. **VLDL:** lipoproteína de muy baja densidad. Adaptada de Ference y cols.⁶

CAPÍTULO 1. PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Figura 8. Modelo de subfracciones de LDL y la interrelación metabólica con sus precursores hepáticos. Las gráficas del perfil LDL muestran densidad creciente en el eje horizontal y proporción de partículas para cada densidad en el eje vertical, de manera que el perfil B (baja aterogenicidad) corresponde al predominio de partículas LDL grandes y flotantes de baja densidad y el perfil C (alta aterogenicidad) corresponde al predominio de partículas LDL pequeñas y densas.



TG: triglicéridos. **VLDL:** lipoproteína de muy baja densidad. **IDL:** lipoproteína de densidad intermedia. **LDL:** lipoproteína de baja densidad. **LPL:** lipoproteína lipasa. **HDL:** lipoproteína de alta densidad. **CE:** ésteres de colesterol. **CETP:** proteína transferida de ester de colesterol. **HL:** lipasa hepática. **C-III:** apo-CIII (inhibidor de la lipoproteína lipasa).

Adaptada de Borén y cols.⁴

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Los principales mecanismos asociados al mayor poder aterogénico de las partículas LDL pequeñas y densas son:

- › Su baja afinidad por el receptor LDL, que condiciona un descenso de su captación hepática y un prolongado tiempo de estancia en el plasma y en la circulación, determinando un aumento de la exposición arterial a partículas LDL (factor crucial en el desarrollo de aterosclerosis), así como un potencial aumento de la modificación (oxidación) intravascular proaterogénica de las partículas LDL.
- › Su alta afinidad por sitios de unión celular distintos del receptor LDL (incluyendo la membrana macrofágica, facilitando así su unión y fagocitosis).
- › Su pequeño tamaño que favorece la penetración de la pared arterial.
- › Su elevada afinidad para unirse a los proteoglicanos de la íntima arterial.
- › La alta susceptibilidad de sus componentes (fosfolípidos y colesterol esterificado) a la modificación/oxidación en el ambiente inflamatorio de la íntima arterial.
- › Su elevada susceptibilidad a la glicación en ambiente hiperglucémico (estados de disglucosis/diabetes mellitus).
- › Su alto contenido de fosfolipasa A2 (proinflamatoria) y apo C-III (inhibidor de la lipoproteína lipasa y que, por tanto, aumenta su contenido en triglicéridos).
- » **LDL IV:** partículas muy pequeñas y densas, presentes en sujetos con hipertrigliceridemia.

6. DETERMINACIÓN DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN EL LABORATORIO. ¿POR QUÉ ES TAN IMPORTANTE EVALUAR ADECUADAMENTE EL PERFIL LIPÍDICO?

En la práctica clínica, la concentración de lipoproteínas plasmáticas se mide indirectamente a partir del cálculo de su contenido en colesterol. El colesterol total se distribuye en 3 principales clases de lipoproteínas (VLDL, LDL, HDL) con una pequeña cantidad contenida en dos clases minoritarias de lipoproteínas (IDL/VLDL remanentes y Lp[a]).

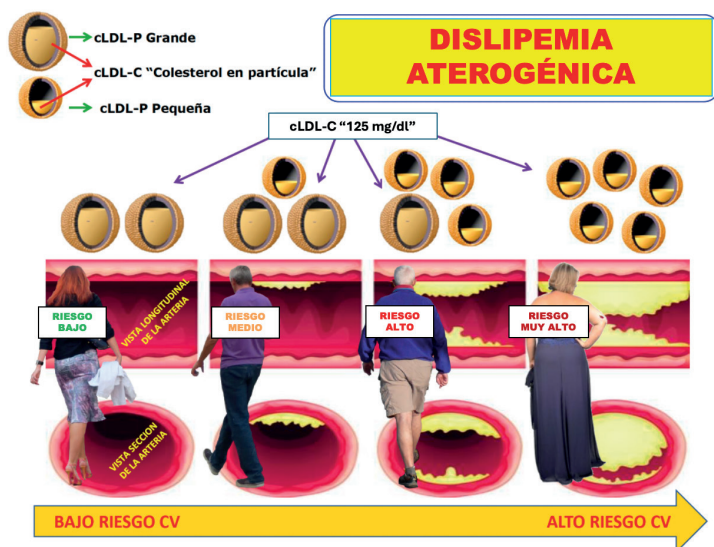
En un perfil lipídico sérico estándar se determinan las concentraciones de colesterol total (CT), colesterol HDL (cHDL) y triglicéridos (TG),

¿Qué es la dislipemia aterogénica?

Se trata de un perfil lipídico con predominio de partículas LDL pequeñas y densas con alta capacidad de desarrollar aterosclerosis, por lo que la concentración de cLDL infraestima el RCV Global. Clínicamente se puede identificar por niveles elevados de triglicéridos ($> 150\text{-}200\text{ mg/dl}$) y bajos de cHDL ($< 40\text{ mg/dl}$).

Dependiendo del tamaño y la densidad de las partículas LDL, un mismo valor de cLDL puede corresponder a un RCV muy diferente (desde bajo hasta muy elevado) (Figura 9).

Figura 9. Dislipemia aterogénica.



y a partir de estos valores se calcula la concentración de colesterol LDL (cLDL) mediante la **fórmula de Friedewald** ($\text{cLDL} = \text{CT} - \text{cHDL} - [\text{TG}/5]$), que precisa de obtención de la muestra de sangre en ayunas y no se puede utilizar con cifras de triglicéridos superiores a 400 mg/dl .

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

6.1. Colesterol total

Su principal utilidad en la estimación del riesgo cardiovascular (RCV) es que es el parámetro lipídico empleado en las tablas SCORE (ver Capítulo 2).

6.2. Colesterol LDL

La concentración plasmática de colesterol asociado a LDL (cLDL) que se mide rutinariamente en los laboratorios clínicos es la suma del colesterol presente en 3 partículas diferentes: 1) las subclases de LDL; 2) la IDL, y 3) la lipoproteína (a).

El perfil de subfracciones LDL viene determinado fundamentalmente por el nivel de triglicéridos asociado a las VLDL: cuando el nivel de triglicéridos plasmático se eleva, el perfil cambia desde el predominio de partículas grandes al predominio de partículas pequeñas y densas (Figura 8).

Las LDL no solo tienen un papel crucial en el desarrollo de la placa de ateroma, sino también en la aparición de sus complicaciones (ruptura y erosión), dada su implicación en la formación y desarrollo del núcleo lipídico, y en la inflamación y degeneración de la cápsula fibrosa. Así, la terapia hipolipemiente con estatinas actúa favorablemente sobre estos mecanismos y consigue disminuir la tasa de eventos coronarios agudos (SCA), especialmente los SCA oclusivos/transmurales (SCACEST), ya que la implicación de las LDL es mayor en el desarrollo y ruptura de la placa que en su erosión.

Así, numerosos estudios (epidemiológicos observacionales, de randomización mendeliana y ensayos clínicos randomizados) han demostrado que la reducción del cLDL disminuye de modo proporcional el riesgo de desarrollar ECVA y sus complicaciones. Además, han demostrado que la exposición a una concentración baja de cLDL a largo plazo se asocia con mayor disminución del RCV que la exposición a corto plazo, respaldando el concepto de que las partículas LDL tienen un **indiscutible efecto causal y acumulado en el riesgo de ECVA**.

Por todo ello se recomienda determinar el cLDL como análisis lipídico principal en el cribado, estimación, diagnóstico y tratamiento del RCV. Ello permitirá un abordaje individualizado de los objetivos lipídicos, considerando dos premisas fundamentales:

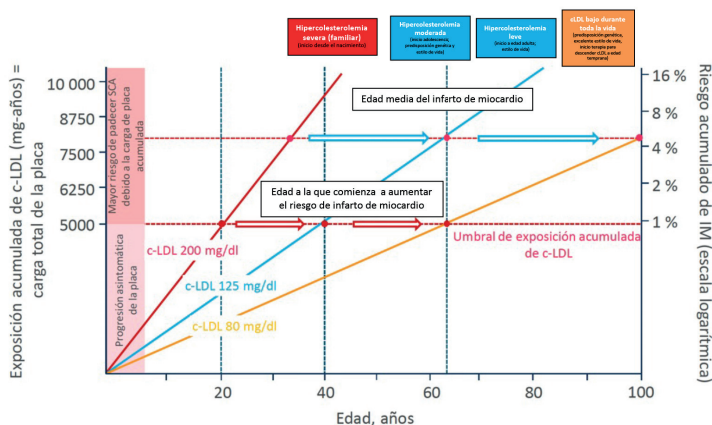
CAPÍTULO 1. PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

- » La reducción relativa del RCV es proporcional a la magnitud absoluta del descenso del cLDL, independientemente del fármaco empleado para conseguir dicha reducción.
- » El beneficio absoluto del descenso del cLDL depende tanto del RCV basal del paciente como de la reducción absoluta de la concentración de cLDL.

La exposición acumulada a colesterol LDL determina el riesgo de aterosclerosis y sus complicaciones

El riesgo de desarrollar ECVA y sus complicaciones aumenta cuanto mayor es la exposición acumulada a cLDL. La relación entre el cLDL acumulado/años (carga total de placa) y la edad condiciona el periodo medio de inicio de la ECVA. Las trayectorias de exposición acumulada a cLDL de diferentes perfiles clínicos muestran que, a mayor grado de exposición, antes se alcanza el umbral de aparición de ECVA y sus complicaciones. La conclusión es evidente: el control y tratamiento del cLDL se debe iniciar cuanto antes (Figura 10).

Figura 10. Riesgos de la exposición acumulada de LDL.



c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. **SCA:** síndrome coronario agudo.

Adaptado de Shapiro y cols.⁷ y Ference y cols.⁸.

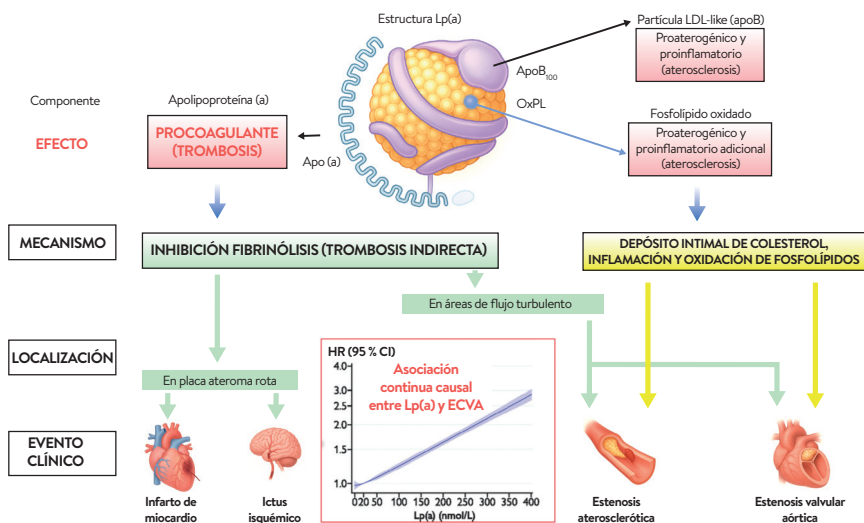
CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

6.3. Lipoproteína (a) (Lp[a])

Es una partícula de LDL con una apo (a) unida covalentemente al componente apo B. Además de los **efectos proaterogénicos** propios de las LDL, la Lp(a) presenta **capacidad procoagulante** (ya que la estructura de la apo (a) es similar al plasminógeno y puede inhibir la fibrinólisis, incrementando la trombosis) y **efecto proinflamatorio** adicional (atribuible a su alta carga de fosfolípidos oxidados, mayoritariamente transportados en el plasma por la Lp(a)) (Figura 11). Por ello, la aterogenicidad de la Lp(a) es sustancialmente mayor que la de la LDL (hasta 6 veces más), si bien en la mayoría de sujetos el número de partículas LDL es mucho más abundante que el de partículas de Lp(a) y, por tanto, las partículas LDL son las responsables de la mayor proporción del RCV global en la mayor parte de la población.

Figura 11. Estructura y efectos patogénicos de la Lp(a) en el desarrollo de aterosclerosis (y sus complicaciones) y estenosis valvular aórtica. En la gráfica se muestra la asociación causal y continua entre niveles de Lp(a) y ECVA.



Adaptada de Wilson y cols.⁹, Qin y cols.¹⁰ y Kronenberg y cols.¹¹.

CAPÍTULO 1. PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Se dispone de diversos métodos para la determinación de Lp(a) en el laboratorio, expresándose como número o concentración de partículas (nmol/l) o como masa (mg/dl), siendo necesaria una estandarización que establezca un método reproducible y fiable para su cuantificación. Es importante resaltar que en la actualidad las pruebas analíticas del laboratorio clínico determinan la Lp(a) o bien como **concentración total de partículas completas** de Lp(a) en nmol/l (siendo esta determinación más precisa) o bien como concentración o **masa de la fracción proteica de apo (a)** en mg/dl (sin considerar el resto de componentes de la partícula: colesterol, fosfolípidos, triglicéridos); mientras que para el resto de lipoproteínas (HDL, LDL, VLDL) se determina la masa o concentración del colesterol presente en las partículas (cHDL, cLDL, cVLDL) sin cuantificar el resto de los componentes de la lipoproteína (apolipoproteínas, fosfolípidos, triglicéridos).

La contribución potencial del colesterol ligado a Lp(a) (cLp[a]) al colesterol ligado a LDL (cLDL) medido en el laboratorio se puede encuadrar en la siguiente fórmula idealizada: **cLDL medido = cLDL “real” + cLp(a)**. Así, a medida que aumenta la Lp(a) (y el colesterol que transporta: cLp[a]) aumenta su contribución al cLDL medido en el laboratorio, de manera que disminuye el cLDL “real”, que es significativamente más bajo que el reportado (medido) por el laboratorio (Figura 12).

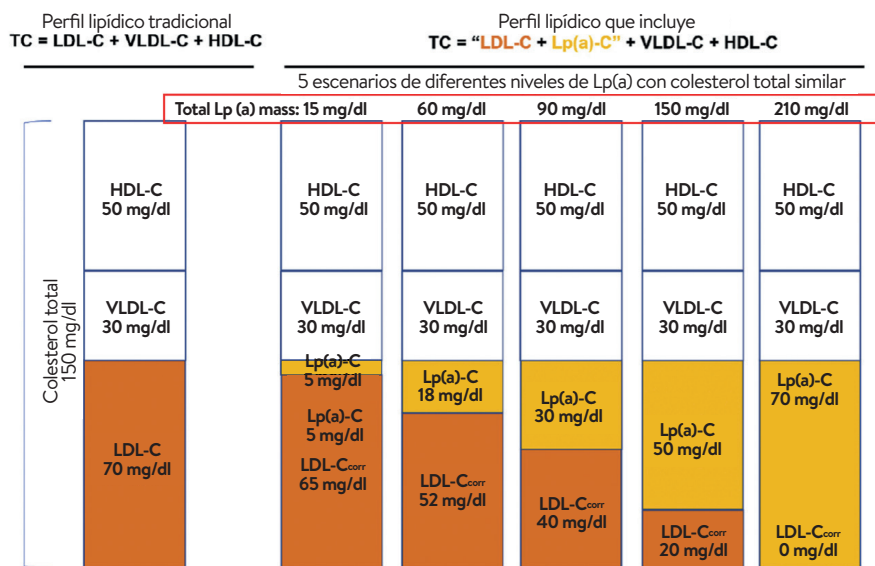
El aumento de la concentración plasmática de Lp(a) se asocia con incremento proporcional del riesgo de ECVA, y la exposición a concentraciones elevadas de Lp(a) a lo largo de la vida tiene una fuerte **asociación causal** con morbilidad cardiovascular. Hay que remarcar que la relación causal entre Lp(a) y ECVA y sus complicaciones es **independiente** de las concentraciones de otras lipoproteínas, incluyendo cLDL, de manera que niveles elevados del Lp[a] constituyen un factor de RCV incluso con concentraciones muy bajas de cLDL. Las personas con una concentración de Lp(a) extremadamente elevada (> 430 nmol/l) tienen un riesgo de desarrollar ECVA a lo largo de la vida similar a los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

A diferencia del resto de lipoproteínas en las que los factores ambientales dependientes del estilo de vida (dieta, ejercicio, hábitos tóxicos...) tienen relevancia significativa en sus niveles, la concentración plasmática de Lp(a) está **determinada fundamentalmente por factores genéticos** (> 90 %; atribuyéndose al polimorfismo repetido K-IV la mayor parte de la

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Figura 12. Contribución teórica/potencial del colesterol de la lipoproteína (a) (cLp[a]) a la medida de laboratorio del colesterol LDL (cLDL). El cLDL medido por el laboratorio corresponde a la suma del cLDL real y del cLp(a). A medida que aumentan las partículas de Lp(a), disminuyen las partículas de LDL, de manera que el valor de cLDL medido por el laboratorio está sobreestimado.



Adaptada de Tsimikas y cols.¹².

variabilidad en sus concentraciones) y tiende a mantenerse estable a lo largo del tiempo. Por ello, y dado que la elevación Lp(a) es muy frecuente (hasta el 35 % de la población), la presencia de cifras elevadas de Lp(a) puede considerarse la dislipemia monogénica más prevalente. Así, una concentración extremadamente alta de Lp(a) se considera un trastorno lipídico hereditario que confiere RCV muy elevado de por vida. Por todo ello, la Lp(a) se debería determinar al menos una vez en la vida en adultos (preferiblemente, coincidiendo con la primera determinación bioquímica del perfil lipídico) para identificar sujetos con concentración heredada extremadamente alta. Dada la estabilidad de los niveles de Lp(a) a lo largo de la vida, no es necesario repetir la determinación salvo en determinadas circunstancias clínicas que puedan condicionar cambios en sus niveles (insuficiencia renal avanzada, síndrome nefrótico, postmenopausia).

CAPÍTULO 1. PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Además de su papel en la aterogénesis y sus complicaciones, la Lp(a) también se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar **estenosis valvular aórtica**.

La Lp(a) debe interpretarse en el contexto del RCV global absoluto del paciente, considerando que la incorporación de la concentración de Lp(a) a la estimación del RCV permite su reclasificación, de manera que valores elevados condicionan un incremento proporcional del RCV, pudiendo llegar a triplicarse en los casos de cifras extremadamente elevadas (ver Capítulo 2).

Actualmente están en marcha estudios con fármacos específicos para demostrar la asociación entre reducción de niveles de lipoproteína (a) y reducción del RCV.

6.4. Lipoproteínas ricas en triglicéridos

Hacen referencia a las VLDL y sus remanentes (IDL/partículas remanentes). Son especialmente abundantes en el patrón de dislipemia aterogénica (donde la subfracción LDL dominante son las partículas pequeñas y densas: LDL-III). El efecto causal de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes en el RCV está determinado por la concentración circulante de apo B100 y no por el contenido de triglicéridos.

6.5. Colesterol HDL (cHDL)

Existe asociación inversa muy consistente epidemiológicamente entre la concentración plasmática de colesterol HDL y el riesgo de ECVA. Por ello, se recomienda el análisis del cHDL para refinar el cálculo de RCV. Sin embargo, no existe ninguna evidencia de ensayos clínicos que demuestre que el tratamiento dirigido a aumentar la concentración de HDL reduzca el RCV; es decir, no hay evidencias que indiquen asociación causal entre aumento de cHDL y reducción de ECVA.

6.6. Triglicéridos

Las partículas VLDL ricas en triglicéridos y sus remanentes transportan la mayor parte de los triglicéridos circulantes, de manera que la concentración plasmática de triglicéridos refleja la concentración de estas lipoproteínas que contienen apo B (la aportación de los quilomicrones a la concentración de triglicéridos plasmáticos es residual; <1 %). Así, la determinación plasmática de triglicéridos permite identificar sujetos

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

con RCV modificable más alto del que se infiere por el cLDL debido a la presencia de una concentración aumentada de apo B aterogénica en lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y sus remanentes), y/o en los que el valor de **cLDL puede subestimar el RCV** al infraestimar la concentración de partículas LDL circulantes (pequeñas y densas; circunstancia especialmente relevante en pacientes con diabetes mellitus y síndrome metabólico). Aunque una concentración elevada de triglicéridos plasmáticos se asocia con aumento del riesgo de ECVA, esta asociación se pierde al ajustar por el colesterol no unido a HDL (colesterol no HDL). Esto indica que el efecto de los triglicéridos en el RCV está mediado por la concentración de lipoproteínas apo B ricas en triglicéridos.

6.7. Colesterol no HDL

Es la diferencia entre el CT y el cHDL. Refleja la concentración de **todas las lipoproteínas aterogénicas** (que contienen **apo B**): LDL, Lp(a) y partículas ricas en triglicéridos de las VLDL y sus remanentes. Aporta en esencia la misma información que la medida plasmática de apo B. Se trata de un parámetro especialmente útil en caso de hipertrigliceridemia, en el que no es aplicable la fórmula de Friedewald para el cálculo del cLDL (el colesterol no HDL es una medida del colesterol aterogénico no influida por la concentración de triglicéridos). La relación entre el colesterol no HDL y el RCV es al menos tan fuerte como la relación entre el cLDL y el RCV.

6.8. Apolipoproteína B

La **exposición continua y acumulada** a lipoproteínas que contienen apo B (fundamentalmente LDL) lleva a su retención en la pared arterial y al desarrollo, progresión y eventual complicación de placas ateroscleróticas. Debido a que todas las lipoproteínas que contienen apo B (VLDL, IDL/partículas remanentes ricas en triglicéridos y LDL) contienen una única molécula de apo B, la cuantificación de apo B permite calcular directamente el número de partículas aterogénicas presentes en el plasma.

Globalmente, la población con mayor concentración de lipoproteínas apo B desarrolla más rápidamente placas de ateroma. Así, la **carga total de placa aterosclerótica** vendrá determinada tanto por la concentración como por la duración total de la exposición a las lipoproteínas apo B circulantes. Este es un concepto fundamental a nivel clínico práctico, puesto que para evitar el desarrollo de una carga aterosclerótica

CAPÍTULO 1. PREVENIR LA PLACA DE ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

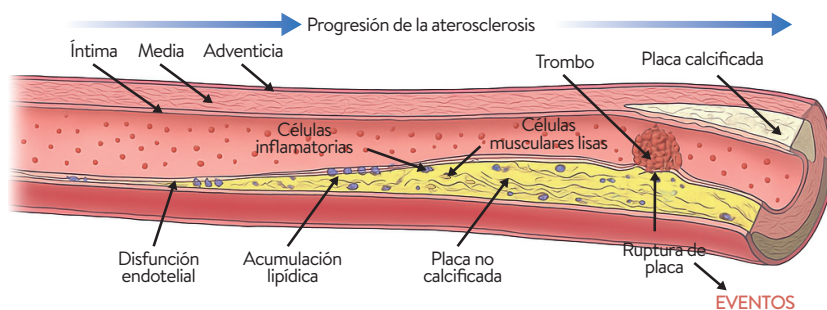
elevada y sus potenciales complicaciones se debe valorar no solo la presencia de concentraciones circulantes elevadas, sino también el tiempo de exposición acumulada a estas lipoproteínas altamente aterogénicas, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria.

Aunque en la mayoría de los casos existe una correlación muy estrecha entre concentración de cLDL y apo B, existen circunstancias (hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico, concentraciones muy bajas de cLDL) en las que la concentración de cLDL puede subestimar la concentración total de apo B y, por tanto, el riesgo de ECVA. Por ello, la **cuantificación de apo B** es la determinación preferida para refinar el cálculo del riesgo de ECVA modificable por tratamientos hipolipemiantes, ya que permite una estimación más precisa de la concentración total de partículas aterogénicas (apo B) en todas las circunstancias y es un excelente marcador de eventos cardiovasculares. Así, su determinación está recomendada por las guías europeas.

... Y la ruptura de la placa de ateroma como destino final a evitar

El manejo clínico de la dislipemia va encaminado a prevenir el desarrollo, disminuir la progresión y, en último término, evitar la complicación (ruptura) de la placa de ateroma (Figura 13).

Figura 13. Progresión de la aterosclerosis.



PUNTOS CLAVE

- 1.** El papel patogénico de las **partículas LDL** en el desarrollo de aterosclerosis viene determinado fundamentalmente por su apolipoproteína de membrana principal: la **apo B100**.
- 2.** El **efecto del colesterol LDL** en el desarrollo de ECVA está determinado por su cantidad (**concentración plasmática**), su cualidad (el **perfil de partículas** pequeñas y densas es mucho más aterogénico) y la duración total de su exposición a la pared arterial (**exposición acumulada**). Esto determina la necesidad de una valoración individualizada para establecer los objetivos lipídicos con las herramientas terapéuticas disponibles a lo largo de la vida. La disminución del RCV asociada la reducción del cLDL es proporcional a la magnitud del descenso del cLDL y a la duración del tiempo de exposición a bajas concentraciones de cLDL. Además, el beneficio absoluto del descenso del cLDL depende del RCV basal del paciente y de la magnitud del descenso.
- 3.** Se recomienda el **análisis de apo B** para valorar de forma más precisa el RCV, especialmente en casos de hipergliceridemia, diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico o cLDL muy bajo. La carga total de placa aterosclerótica depende de la concentración de cLDL circulante y otras lipoproteínas que contienen apo B, así como de la duración de la exposición a estas lipoproteínas.
- 4.** La **lipoproteína (a)** constituye un factor de RCV causal e independiente, con alto impacto en la morbimortalidad cardiovascular. Su concentración está condicionada genéticamente, tiende a mantenerse estable a lo largo del tiempo y se debe cuantificar al menos una vez en la vida en sujetos adultos para reclasificar su RCV e identificar aquellos con una concentración extremadamente elevada que condiciona un riesgo de ECVA vitalicio equivalente al de la hipercolesterolemia familiar heterocigota.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Cybulska B, Jóźwiak J, Odrowąż-Sypniewska G, et al. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci*. 2020;16(2):237-52. DOI: 10.5114/aoms.2020.93253.
3. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023;28(3):969. DOI: 10.3390/molecules28030969.
4. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
5. Charla E, Mercer J, Maffia P, Nicklin SA. Extracellular vesicle signalling in atherosclerosis. *Cell Signal*. 2020;75:109751. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109751.
6. Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL. Lipids and Lipoproteins in 2020. *JAMA*. 2020;324(6):595-6. DOI: 10.1001/jama.2020.5685.
7. Shapiro MD, Bhatt DL. "Cholesterol-Years" for ASCVD Risk Prediction and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(13):1517-20. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.004.
8. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1141-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.
9. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2022;16(5):e77-e95. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.08.007.
10. Qin T, Ma TY, Huang K, Lu SJ, Zhong JH, Li JJ. Lipoprotein (a)-Related Inflammatory Imbalance: A Novel Horizon for the Development of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;26(8):383-94. DOI: 10.1007/s11883-024-01215-5.
11. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
12. Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated "Lp(a) clinic": A concept whose time has arrived? *Atherosclerosis*. 2020;300:1-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.003.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(3):385-95. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.039.
- Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, et al. Consensus on lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis. Literature review and recommendations for clinical practice. *Clin Investig Arterioscler.* 2024;36(4):243-66. DOI: 10.1016/j.arteri.2024.03.002.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2024 Standards for Global Control of Vascular Risk. *Clin Investig Arterioscler.* 2024 May-Jun;36(3):133-94. DOI: 10.1016/j.arteri.2024.02.001.
- 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(34):3227-337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.

PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

**Dr. José Felipe Varona¹
y Dra. Alicia Taboada Duró²**

¹Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial y
Riesgo Vascular. Hospital Universitario HM
Montepríncipe. Facultad HM de Ciencias de la Salud
(CUHMED). Universidad Camilo José Cela.

²Médico de Familia. Miembro del Grupo
Enfermedad Cardiovascular SEMERGEN. Miembro
de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)

CAPÍTULO 2

CAPÍTULO 2.

PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

Dr. José Felipe Varona¹ y Dra. Alicia Taboada Duró²

¹Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Hospital Universitario HM Montepíncipe. Facultad HM de Ciencias de la Salud (CUHMED). Universidad Camilo José Cela.

²Médico de Familia. Miembro del Grupo Enfermedad Cardiovascular SEMERGEN. Miembro de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)

1. INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial y su prevención exige un abordaje integral que contemple todos los factores de riesgo implicados en su desarrollo (dislipemia, hipertensión arterial, disglucosis, tabaquismo, obesidad). Como hemos visto en el Capítulo 1, de entre todos estos factores, la disfunción cuantitativa y cualitativa de las LDL es el factor causal fundamental. Por ello, es esencial determinar el objetivo de cLDL a alcanzar, y este depende del riesgo cardiovascular (RCV) concreto de cada paciente.

2. EVALUAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR. ¿EN QUÉ CATEGORÍA DE RIESGO ESTÁ EL PACIENTE?

2.1. Primer paso: categorizar el tipo de paciente. ¿Cómo hacerlo bien?

Es importante una anamnesis detallada, una exploración física precisa y unas pruebas complementarias dirigidas, que incluyan los puntos indicados en la Tabla I, para establecer la existencia de alguna de las siguientes entidades cuya presencia implica que el paciente presenta ya, de entrada, una **categoría de riesgo cardiovascular alto o muy alto**:

- » Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA) establecida, definida según se indica en la Tabla II.

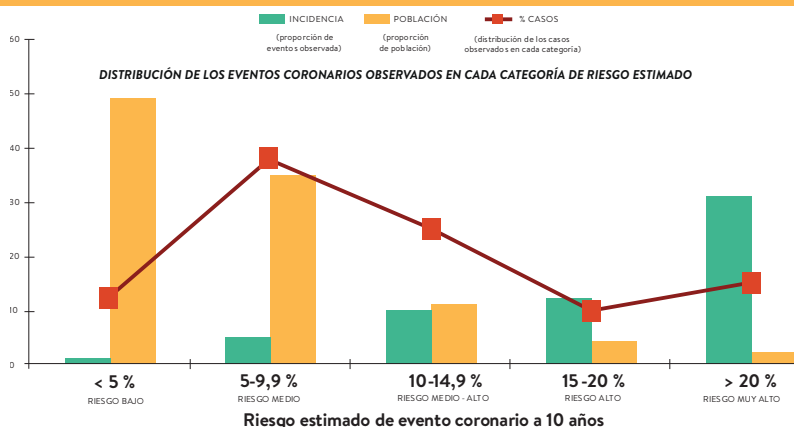
CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

¿Predecimos bien los eventos cardiovasculares?

Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollan eventos coronarios estaban previamente catalogados de riesgo medio o bajo, lo que señala una dramática **brecha en la detección del RCV**. Las escalas de riesgo son bastante “específicas” (su estimación se aproxima bastante bien a la incidencia observada), pero son poco “sensibles” a nivel poblacional, ya que entre los sujetos que presentan eventos cardiovasculares, un elevado porcentaje (aproximadamente el 50 %) estaban etiquetados con riesgo medio, e incluso con riesgo bajo. Esta subóptima estratificación (que implica que no se apliquen las medidas intensivas de prevención cardiovascular) es especialmente significativa en jóvenes. Todo ello subraya la acuciante necesidad de optimizar la predicción del riesgo de eventos aplicando **modificaciones del riesgo** a las escalas convencionales (Figura 1).

Figura 1. Distribución de los eventos coronarios observados en cada categoría de riesgo estimado.



Incidencia observada de eventos coronarios en 10 años (barra verde) en cada categoría de riesgo estimado (predicho) de evento coronario a 10 años en el estudio Regicor. La barra naranja indica el porcentaje de población en cada categoría de riesgo estimado. La línea roja indica el porcentaje de casos (eventos coronarios) observados en cada categoría de riesgo estimado.

Adaptado de Marrugat y cols.¹

CAPÍTULO 2. PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

- » Enfermedad renal crónica.
- » Hipercolesterolemia familiar.
- » Diabetes mellitus.

La ausencia de las cuatro entidades arriba mencionadas permite, en principio, catalogar al paciente como asintomático y aparentemente sano, siendo preciso realizar una evaluación específica del riesgo cardiovascular (RCV).

Tabla I. Datos a evaluar en la anamnesis, el examen físico y las pruebas complementarias en consulta. Imprescindibles y recomendables.

	Imprescindibles	Recomendables
Anamnesis	AP de ECVA (territorio, forma de presentación, fecha o edad del episodio) AP de FRCV Consumo de alcohol y tabaco AF de ECVA precoz (por debajo de los 55 años en el varón y por debajo de los 65 años en la mujer) o de FRCV Tratamientos, incluyendo tratamiento de los FRCV (DM, HTA, dislipemia) Síntomas por aparatos (cardiológicos, claudicación intermitente, disfunción eréctil)	Cuestionario de Edimburgo Cuestionario de disfunción eréctil (SQUED) Test de Fagerström en fumadores
Exploración física	Antropometría: peso, talla, IMC, perímetro abdominal Medida de la presión arterial Pulsos centrales y periféricos y soplos vasculares Exploración cardíaca Exploración abdominal: hepatomegalia y esplenomegalia Xantomas, xantelasmas y arco corneal	Búsqueda de opacidad corneal e hipertrofia de amígdalas Funduscopia ITB
Pruebas complementarias	ECG Perfil lipídico (CT, cHDL, TG, c-no-HDL y cLDL), incluyendo Lp(a) y apo B Perfil hepático (bilirrubina, ALT, AST, GGT, FAL) Glucemia, Na, K, Ca, ácido úrico HbA1c FGe y albuminuria ¹ TSH CPK	MAPA o AMPA Ecografía abdominal Ecografía carotídea Test del monofilamento Pruebas genéticas Genotipo de apo E apo A1 Número y tamaño de lipoproteínas
Cuestionarios de dieta y actividad física	Valoración genérica del cumplimiento de dieta y ejercicio	Puntuación de dieta mediterránea MEDAS Cuestionario de ejercicio IPAQ

(Continúa en la página siguiente)

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Tabla I. Datos a evaluar en la anamnesis, el examen físico y las pruebas complementarias en consulta. Imprescindibles y recomendables.

	Imprescindibles	Recomendables
Estudio de enfermedad vascular subclínica (EVS)		ITB Ecografía carotídea y femoral CC

¹La determinación de cociente albúmina creatinina urinario permite valorar la presencia de microalbuminuria/albuminuria, que, fuera del contexto de patología glomerular primaria, debe interpretarse como marcador de disfunción endotelial/aterosclerosis precoz.

AF: antecedentes familiares. **ALT:** alanina aminotransferasa. **AMPA:** automedida de la presión arterial. **AP:** antecedentes personales. **Apo A1:** apolipoproteína A1. **Apo B:** apolipoproteína B. **Apo E:** apolipoproteína E. **AST:** aspartato aminotransferasa. **Ca:** calcio. **CC:** calcio coronario. **CHDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. **cLDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. **cno-HDL:** colesterol no HDL. **CPK:** creatina-fosfoquinasa. **CT:** colesterol total. **DM:** diabetes mellitus. **ECG:** electrocardiograma. **ECVA:** enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **FAL:** fosfatasa alcalina. **FGe:** filtrado glomerular estimado. **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular. **GGT:** gamma glutamil transferasa. **HbA1c:** hemoglobina glicosilada. **HTA:** hipertensión arterial. **IMC:** índice de masa corporal. **IPAQ:** *International Physical Activity Questionnaire*. **ITB:** índice tobillo-brazo. **K:** potasio. **Lp(a):** lipoproteína (a). **MAPA:** monitorización ambulatoria de PA. **MEDAS:** *Mediterranean Diet Adherence Screener*. **Na:** sodio. **SQUED:** *Screening Questionnaire for Erectile Dysfunction*. **TG:** triglicéridos. **TSH:** hormona estimulante de tiroides.

Adaptada de Mostaza y cols.².

Tabla II. Criterios definitorios de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) establecida.

ECVA clínica documentada

- Evento coronario: infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo o revascularización coronaria
- Síndrome coronario crónico (angina estable)
- Revascularización arterial no coronaria
- Episodio cerebrovascular: ictus y ataque isquémico transitorio (AIT)
- Aneurisma aórtico
- Enfermedad arterial periférica (sintomática)

ECVA subclínica (detectada inequívocamente por pruebas de imagen/ presencia de placa de ateroma significativa)

- Placa en angiografía o angioTC coronario (enfermedad multivaso con estenosis > 50 % de ≥ 2 arterias epicárdicas)
- Placa en ecografía o angioTC carotídea o femoral (estenosis > 50 %)
- Alta carga de placa en score calcio coronario (o en ecografía vascular: varios territorios afectados en eco 2D y/o alto volumen de placa en eco 3D)

CAPÍTULO 2. PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

2.2. Segundo paso: subcategorización del riesgo cardiovascular. ¿Qué escala de estratificación de riesgo cardiovascular emplear y cómo?

Esta subcategorización es especialmente importante en aquellos pacientes aparentemente sanos, en los que el empleo de escalas de estratificación del riesgo cardiovascular tiene un valor fundamental. Adicionalmente, en el paciente diabético es fundamental evaluar la presencia de daño orgánico (albuminuria, retinopatía y/o neuropatía) y en el paciente con enfermedad renal crónica subclasificar en función del filtrado glomerular estimado y el cociente albúmina creatinina urinario, como se indica en la Tabla III.

Tabla III. Estimación del riesgo cardiovascular global. Categorías de paciente y subcategorías de riesgo cardiovascular asociado.

Categoría paciente	Subgrupo	Categoría de riesgo
ECVA establecida (Tabla II)	Toda ECVA establecida es de muy alto riesgo	Muy alto
ERC	Severa ¹	Muy alto
	Moderada ²	Alto
DM	Daño orgánico severo ³	Muy alto
	Sin daño orgánico severo	Alto
	Menos de 10 años evolución, sin daño orgánico ni FRCV adicionales	Moderado
HF	La HF sin ECVA es de alto riesgo	Alto
Aparentemente sano → Subclasificación según escala de riesgo (SCORE o SCORE 2-OP)	SCORE ≥ 10 % (o SCORE 2-OP con riesgo muy alto)	Muy alto
	SCORE 5-9 % (o SCORE 2-OP con riesgo alto)	Alto
	SCORE 1-4 % (o SCORE 2-OP con riesgo medio)	Moderado
	SCORE < 1 % (o SCORE 2-OP con riesgo bajo)	Bajo

¹FGe < 30 ml/min o 30-44 ml/min y CAC > 30 mg/g.

²FGe 30-44 ml/min y CAC <30 mg/g o FGe 45-59 ml/min y CAC 30-300 mg/g o FGe > 60 ml/min y CAC > 300 mg/g.

³Microangiopatía en al menos 3 territorios (microalbuminuria, retinopatía y neuropatía); FGe < 45 ml/min; FGe 45-59 ml/min y CAC 30-300 mg/g; CAC > 300 mg/g.

DM: diabetes mellitus. **ECVA:** enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **ERC:** enfermedad renal crónica. **FGe:** filtrado glomerular estimado. **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular. **HF:** hipercolesterolemia familiar.

Adaptada de Visseren y cols.³.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

2.2.1. Escalas de estratificación de riesgo cardiovascular

La estratificación del RCV mediante escalas permite llevar a cabo una valoración individual para determinar la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular a corto o medio plazo. Estas escalas son una herramienta esencial en los pacientes aparentemente sanos, en los que el riesgo de ECV suele ser consecuencia de múltiples factores de riesgo que interactúan, y en los que se basa el cálculo del RCV total y su tratamiento. Estos sistemas de cálculo del riesgo ayudan en la toma de decisiones de tratamiento, evitando el sobre o infratratamiento, y se deben aplicar en varones > 40 años y mujeres > 50 o postmenopáusicas. Sin embargo, el empleo de estas escalas no es necesario en sujetos que ya presentan condiciones de alto o muy alto riesgo de ECV (Tabla III).

Actualmente, la escala más empleada para estimar el riesgo cardiovascular a 10 años en personas aparentemente sanas es el SCORE (Tabla IV), pero recientemente se ha validado el SCORE 2 & SCORE 2-OP (Tabla V), que incluye población > 70 años (grupo de edad cuyo riesgo estaba previamente infraestimado).

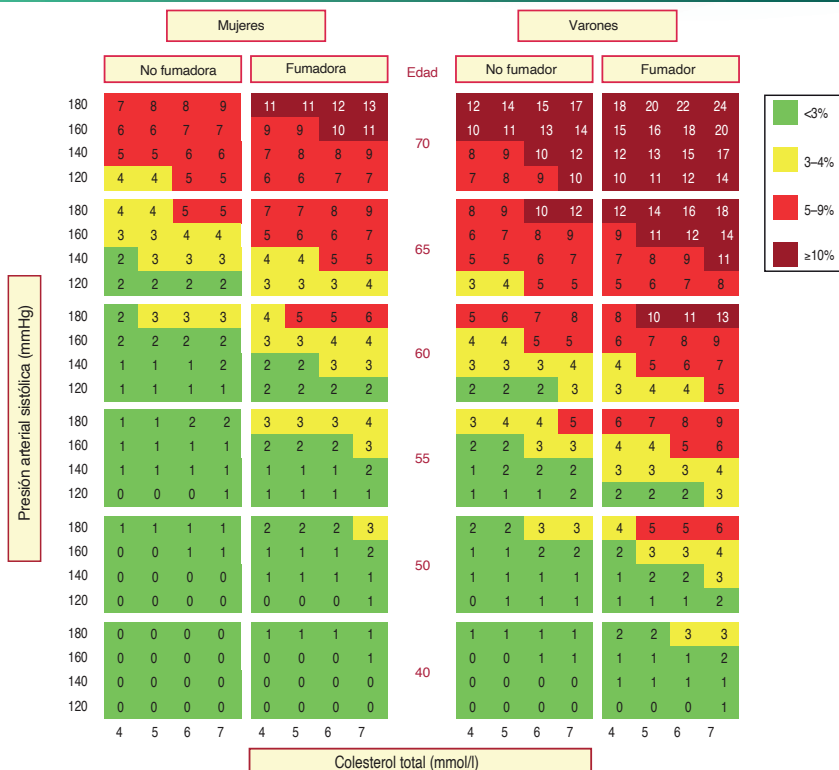
Entre las principales **limitaciones** de las escalas hay que resaltar las siguientes:

- » No incluyen algunos FRCV relevantes: antecedentes familiares, niveles de lipoproteína (a), marcadores inflamatorios, IMC/obesidad abdominal, comorbilidades que pueden aumentar el RCV: cáncer, EPOC, enfermedades inflamatorias, enfermedades mentales; estilo de vida y estrés psicosocial.
- » No consideran la duración de la exposición a los factores de riesgo que evalúan.

A pesar de estas limitaciones, las escalas son una herramienta clínica útil cuando se aplican en prevención primaria, junto con el sentido crítico del médico y considerando además los factores de riesgo no incluidos arriba mencionados.

CAPÍTULO 2. PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

Tabla IV. Gráfica de riesgo cardiovascular SCORE. Riesgo a 10 años de ECV mortal en regiones europeas con riesgo bajo (España).



Para convertir el riesgo de ECV mortal a riesgo de ECV total (mortal + no mortal), se multiplica por 3 para varones y por 4 para mujeres (y ligeramente menos para los ancianos). Nota: la clasificación del riesgo SCORE está pensada para personas sin ECV establecida, diabetes mellitus (tipos 1 y 2), enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar o niveles elevados de factores de riesgo individuales, porque estas ya tienen un riesgo alto y necesitan asesoramiento intensivo sobre los factores de riesgo. Colesterol: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl.

Esta tabla SCORE difiere ligeramente de la tabla de la Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias y de la de la Guía 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica en los siguientes aspectos: a) la edad se ha alargado desde los 65 a los 70 años; b) se ha incorporado la intersección entre la edad y cada uno de los factores de riesgo, para reducir la sobrestimación del riesgo en personas mayores que se producía con la tabla original, y c) se ha eliminado la banda de colesterol de 8 mmol/l, ya que en estos casos se va a requerir una evaluación posterior de todas formas.

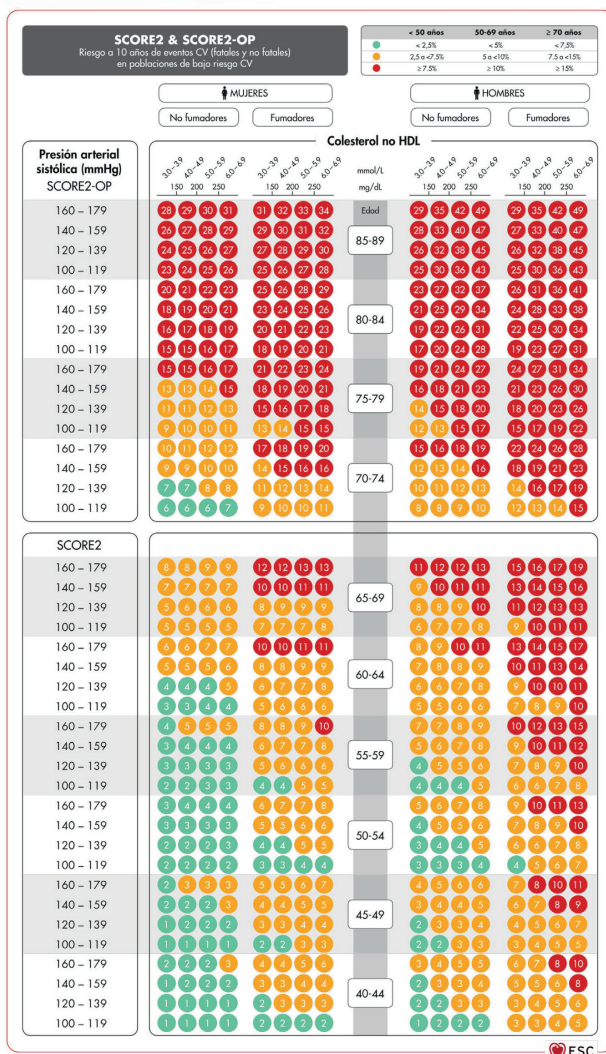
ECV: enfermedad cardiovascular.

Adaptada de Mach y cols.⁴.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Tabla V. Gráfica SCORE 2 & SCORE 2-OP. Riesgo a 10 años de evento cardiovascular en regiones europeas con riesgo bajo (España).



Esta escala permite clasificar los pacientes en tres categorías en función de su edad y del riesgo de desarrollar evento cardiovascular en los próximos 10 años: bajo-moderado (verde), alto (naranja) y muy alto (rojo).

Adaptada de Mostaza y cols.².

3. PAPEL DE LA LIPOPROTEÍNA (A) EN LA RECLASIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Como se ha indicado en el Capítulo 1, la determinación de los niveles de lipoproteína (a) (Lp[a]) permite identificar un factor independiente de riesgo de ECV, por lo que su evaluación optimiza la estimación del RCV. La Tabla VI recoge una aproximación simplificada de cómo los niveles elevados de Lp(a) modifican el RCV global. A modo de ejemplo, si un sujeto presenta un riesgo por SCORE 2 de 6 % (alto) y presenta unos niveles de lipoproteína (a) de 300 nmol/l, su riesgo basal debe multiplicarse x2 y será de 12, de manera que pasa de tener una estimación de alto riesgo a tener una estimación de muy alto riesgo y el objetivo de cLDL se modifica de 70 a 55 mg/dl, lo que puede implicar necesidad de intensificar el tratamiento.

Tabla VI. Reclasificación del riesgo cardiovascular global con los niveles de lipoproteína (a). Modelo simplificado para calcular el exceso de riesgo asociado a la Lp(a): para incluir el exceso de riesgo por Lp(a) se debe multiplicar la estimación del riesgo (v. gr. SCORE2) por el coeficiente de corrección de la tabla.

Niveles de Lp(a) Coeficiente para punto central del intervalo	Exceso de riesgo asociado a Lp(a)	Factor corrector aproximado del riesgo CV estimado (SCORE 2)
< 100 nmol/l (50 mg/dl)	Ninguno o leve	No corregir
101-200 nmol/l (50-100 mg/dl)	Moderado	1,5
201-400 nmol/l (100-200 mg/dl)	Alto	2
>400 nmol/l (200 mg/dl)	Muy alto	> 3

Adaptada de Delgado-Lista y cols.⁵.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

3.1. ¿Cuándo determinar lipoproteína (a)?

La Lp(a) permanece estable a lo largo del tiempo por su marcada influencia genética y escasa variación con modificaciones del estilo de vida. Por ello, y debido a la falta de tratamientos farmacológicos específicos y efectivos sobre la Lp(a) en la actualidad, se recomienda su determinación una vez en la vida. Solo debería considerar repetirse en circunstancias que pueden condicionar cambios relevantes en sus niveles (insuficiencia renal, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, postmenopausia, procesos inflamatorios). La determinación de Lp(a) es especialmente relevante ante ECV prematura, hipercolesterolemia familiar, pobre respuesta al tratamiento con estatinas, estenosis aórtica, eventos isquémicos recurrentes y antecedente familiar de Lp(a) elevada.

4. BÚSQUEDA DE LESIÓN ATEROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA. CÓMO REFINAR LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y A QUIÉN

Como se ha visto en el Capítulo 1, la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica es de naturaleza compleja y progresiva. Se desarrolla de forma silenciosa (aterosclerosis asintomática o subclínica) en diferentes territorios vasculares mucho antes de que una estenosis alcance relevancia funcional clínica o se produzca un evento isquémico. En este sentido, y como ya se ha indicado, numerosos estudios han demostrado que la mayoría de los eventos coronarios (que resultan de la ruptura de una placa) acontecen en sujetos cuya estratificación de RCV previa al evento no era de alto riesgo y/o en los que no había enfermedad coronaria oclusiva previa documentada. Estos hallazgos indican que el desarrollo de eventos cardiovasculares asienta mayoritariamente sobre placas vulnerables levemente estenóticas que progresan de forma rápida (Figura 2), remarcando la importancia de realizar un enfoque personalizado basado en la detección temprana de aterosclerosis subclínica para poder instaurar terapia efectiva que prevenga la progresión, inestabilidad y ruptura de la placa, que condiciona la aparición de síntomas y el desarrollo de complicaciones (eventos) que asocian elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular.

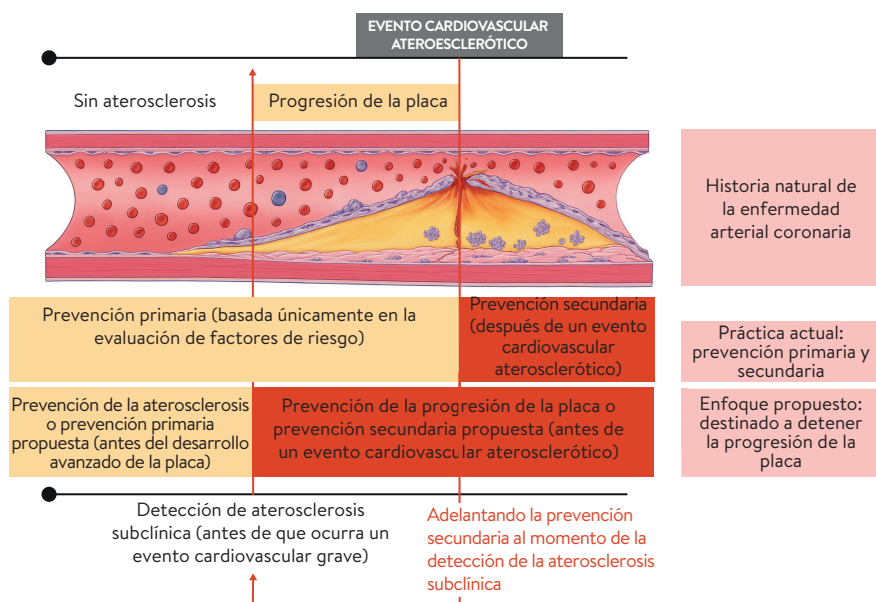
Así, en los últimos años ha habido un cambio de paradigma: los términos prevención primaria/secundaria (basados en estimaciones de riesgo

CAPÍTULO 2. PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

derivadas de la población) han dado paso a un enfoque más integral, cuyo objetivo es: 1) la prevención de la aparición de aterosclerosis; y 2) cuando la placa de ateroma ya ha aparecido, la prioridad es detener su progresión (estabilización), e incluso conseguir su regresión. Esto permite abordar la ECVA como un continuum (Figura 3), siendo necesario centrarse en la prevención y en la detección precoz de la aterosclerosis subclínica.

Figura 2. Estrategia de prevención cardiovascular basada en la detección de aterosclerosis subclínica con el objetivo primordial de detener la progresión de la placa.

La prevención basada en la detección de aterosclerosis subclínica debería reducir los eventos coronarios

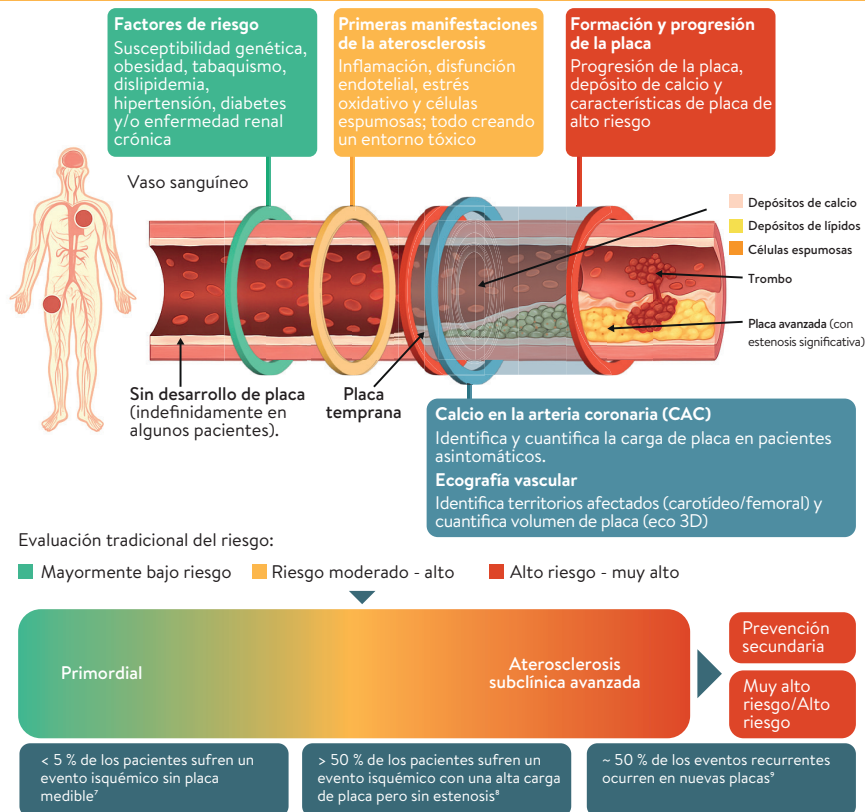


Adaptada de Ahmadi y cols.⁶.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Figura 3. Gráfico conceptual del continuo del riesgo cardiovascular y su fisiopatología, incorporando la aterosclerosis subclínica avanzada. El gráfico puede servir como una ayuda visual en la discusión del riesgo cardiovascular con los pacientes, ya que reconoce patrones no lineales de riesgo que no se reflejan en los algoritmos tradicionales de evaluación del RCV.



Adaptada de Mortensen y cols.⁷, Douglas y cols.⁸ y Stone y cols.⁹.

4.1. Herramientas diagnósticas

La **aterosclerosis subclínica** es la precursora del desarrollo de eventos cardiovasculares clínicos y puede detectarse adecuadamente mediante técnicas de imagen no invasiva. La detección de la enfermedad ateros-

clerótica subclínica aporta información de indiscutible valor, constituyendo en la actualidad uno de los principales **modificadores de riesgo**, ya que permite la reclasificación al alza del riesgo cardiovascular. Por tanto, su búsqueda activa estará indicada en aquellos pacientes catalogados de riesgo cardiovascular bajo-moderado o incluso alto, ya que la detección inequívoca por imagen de aterosclerosis subclínica significativa permitirá su reclasificación a una categoría de riesgo superior, redefiniendo y modificando los objetivos del tratamiento (tanto lipídicos como no lipídicos: control de presión arterial, antiagregación...).

Hallazgos recientes han demostrado que el riesgo de eventos isquémicos está mediado principalmente por la extensión de la **carga de placa aterosclerótica** más que por la presencia de estenosis coronaria o isquemia inducible. Estas observaciones desafían el paradigma actual (que selecciona a los pacientes basándose fundamentalmente en la presencia de aterosclerosis oclusiva) y ponen el foco principal en la evaluación de la carga de placa. Para esta evaluación se utilizan fundamentalmente dos técnicas en la actualidad: la cuantificación del *score* de calcio coronario y la ecografía vascular.

4.1.1. Calcio coronario

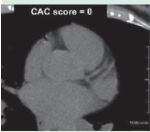
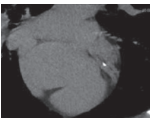
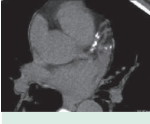
La cuantificación mediante TC torácica del calcio coronario (*score* calcio coronario: CC), expresado en unidades Agatston, permite estimar la carga de placa. Está especialmente indicado en sujetos > 40 años, asintomáticos y de riesgo intermedio (bajo o moderado), ya que en ellos la presencia de CC suele indicar aterosclerosis avanzada y parece predecir mejor el riesgo de episodios isquémicos que la presencia de placas carotídeas o femorales.

El riesgo de complicaciones vasculares es mayor cuanto mayor es el grado de calcificación (Tabla VII). Así, un CC > 100 se considera un modificador de riesgo que puede condicionar cambios en el manejo terapéutico (inicio de tratamiento con estatinas de alta intensidad y antiagregación con ácido acetilsalicílico a baja dosis), mientras que un CC > 1000 identificaría pacientes de muy alto riesgo (equivalente a prevención secundaria) con alta probabilidad de lesiones hemodinámicamente significativas, lo que podría justificar practicar una coronariografía.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

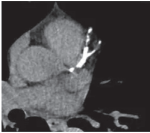
Tabla VII. Estadificación del calcio coronario para guiar las intervenciones de terapia preventiva.

Etapa	Puntuación CAC y nivel de enfermedad	Imagen representativa (Blanco = CAC)	Recomendaciones terapéuticas basadas en las guías y consensos de expertos American College Cardiology / American Heart Association (AHA) (ACC/AHA)
0	- Puntuación CAC: 0 - No hay placa calcificada - Puntuación visual: CAC ausente		- Promover los objetivos esenciales y óptimos de factores de riesgo de la AHA - Considerar no usar estatinas salvo en caso de diabetes, cLDL ≥ 190 mg/dl, fumador, historial familiar de ECVA prematura, riesgo de ECVA a 10 años $\geq 20\%$, o Lp(a) elevada - Considerar repetir TC para evaluar el CAC o analizar una TC de tórax no sincronizada en: · 3 años para pacientes con diabetes o riesgo a 10 años de ECVA alto · 3-5 años para riesgo a 10 años de ECVA intermedio · 5-7 años para riesgo a 10 años de ECVA bajo
1	- Puntuación CAC: 1-99 y percentil < 75 para edad y sexo - Carga aterosclerótica leve		- Promover los objetivos esenciales y óptimos de factores de riesgo de la AHA - Estatinas (opcional, no estatinas) para lograr cLDL < 100 mg/dl - Monitoreo periódico de todos los factores de riesgo (p. ej., cLDL, presión arterial sistólica) para alcanzar objetivos biométricos críticos
2	- Puntuación CAC: 100-299 o percentil ≥ 75 para edad y sexo - Carga aterosclerótica moderada		Todo lo anterior más: - Estatinas (opcional, no estatinas) según necesidad para lograr cLDL < 70 mg/dl - Considerar terapia con aspirina en dosis bajas

(Continúa en la página siguiente)

CAPÍTULO 2. PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

Tabla VII. Estadificación del calcio coronario para guiar las intervenciones de terapia preventiva.

Etapa		Puntuación CAC y nivel de enfermedad	Imagen representativa (Blanco = CAC)	Recomendaciones terapéuticas basadas en las guías y consensos de expertos American College Cardiology / American Heart Association (AHA) (ACC/AHA)
3		- Puntuación CAC: 300-999 - Carga aterosclerótica severa - Riesgo muy alto asociado con CAC ≥ 300, similar a haber tenido un infarto de miocardio		Todo lo anterior más: - Terapia de estatinas de alta intensidad (+ no estatinas) según necesidad para lograr un objetivo de cLDL < 55 mg/dl - Aspirina en dosis bajas
	4	- Puntuación CAC: ≥ 1000 - Carga aterosclerótica extensa - Riesgo extremo; CAC ≥ 1000 similar a haber tenido múltiples eventos de ECVA		Todo lo anterior más: - Terapia de estatinas de alta intensidad (+ no estatinas) según necesidad para lograr cLDL < 55 mg/dl - Considerar terapias emergentes

CAC: calcio arterial coronario.
Adaptada de Maron y cols.¹⁰.

No obstante, la principal **limitación** del CC es que detecta arterosclerosis en estadios avanzados y, por tanto, no tiene capacidad de detectar aterosclerosis en estadios previos a la calcificación, en los que las placas suelen ser más blandas, vulnerables y proclives a la ruptura y el desarrollo de complicaciones y eventos isquémicos. Además, como se ha indicado en el Capítulo 1, el ejercicio de alta intensidad y el tratamiento con estatinas promueven la calcificación coronaria sin aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, por lo que en estos contextos se debe evaluar con precaución el valor del CC, ya que en su presencia incluso podría sugerir un papel estabilizador de la placa.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

4.1.2. AngioTC coronario

La angiografía por TC puede mostrar enfermedad coronaria estenótica subclínica con la ventaja adicional de informar sobre el volumen de placa y sus características (carga de “placa blanda”: núcleo lipídico/necrótico de la placa). No obstante, el CC identifica pacientes con mayor riesgo (aún en ausencia de estenosis), ya que la carga de placa evaluada por CC es mejor predictor de eventos isquémicos que la estenosis coronaria *per se*.

4.1.3. Ecografía vascular carotídea y femoral

La detección de placa y la evaluación de la **carga de placa** arterial (carotídea o femoral) por ultrasonido es una alternativa a la cuantificación de calcio coronario. La presencia de placas carotídeas y femorales se asocia con un mayor riesgo de ECV sistémica y en la actualidad se está evaluando el papel de su detección por ecografía en la re-estratificación del RCV. Especialmente, la documentación de varios territorios afectados (carotídeo, femoral, aórtico) en ecografía vascular 2D y/o de alto volumen de placa en eco 3D aporta información valiosa para apoyar decisiones de tratamiento (inicio de terapia con estatinas y/o antiagregación) y re-definir los objetivos de tratamiento (más intensivos en caso de detectar múltiples territorios afectos y/o volumen de placa muy elevado).

En la ecografía vascular no solo se valora la presencia de placa sino también el número, tamaño, irregularidad y ecodensidad (características que se asocian también con el riesgo de complicaciones vasculares en los territorios cerebral y coronario). En la actualidad no se recomienda la cuantificación del GIM carotídeo como modificador de riesgo.

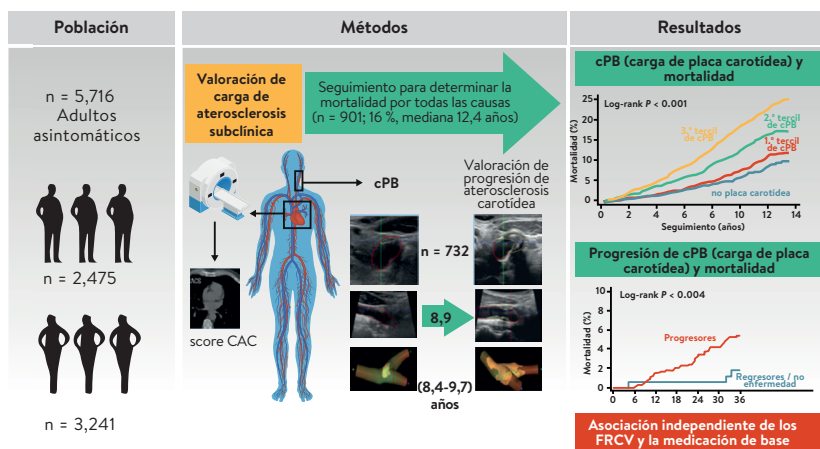
4.1.4. Índice tobillo/brazo (ITB)

Se trata de un procedimiento que permite identificar enfermedad arterial periférica asintomática (se estima que aproximadamente el 15-25 % de los sujetos de mediana edad tienen un ITB patológico, de los que aproximadamente el 50-90 % no presentan claudicación intermitente típica). No obstante, un metanálisis concluyó que el potencial de reclasificación del ITB es globalmente escaso. Por ello, en la actualidad el empleo del ITB no está entre las pruebas preferentemente indicadas para la detección de aterosclerosis subclínica.

¿Qué aporta la detección de arterosclerosis subclínica por imagen en la predicción del riesgo cardiovascular?

La **carga de arterosclerosis subclínica** (evaluada mediante cuantificación de **score calcio coronario** y carga de placa carotídea) basal y, sobre todo, su **progresión** (valorada por aumento en la **carga carotídea**), se asocia independiente y significativamente con la **mortalidad**, mejorando la predicción de riesgo obtenida por las escalas que emplean FRCV convencionales. Es decir, la carga arterosclerótica subclínica predice mortalidad (Figura 4).

Figura 4. Asociación de la carga de arterosclerosis subclínica y su progresión con la mortalidad.



cPB: carga de placa carotídea. **CAC:** calcio arterial coronario. **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular.
Adaptado de Fuster y cols.¹¹.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

4.1.5. Rigidez de la pared arterial

La rigidez de la aorta, evaluada mediante la velocidad de la onda de pulso (VOP) carotidofemoral, es un marcador de riesgo independiente, pero en la actualidad no está recomendada como procedimiento de rutina debido a las dificultades técnicas y su reducida reproducibilidad.

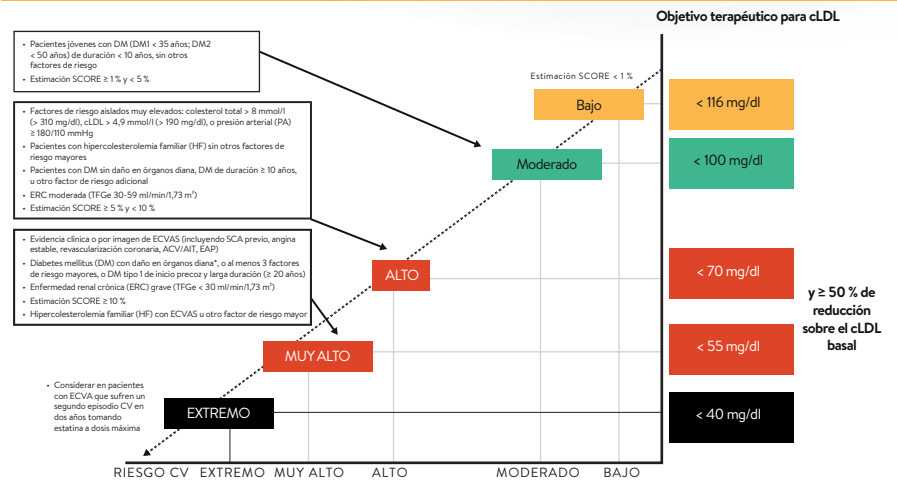
5. OBJETIVO DE cLDL SEGÚN LA CATEGORÍA DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Como se ha indicado en el Capítulo 1, el evento iniciador clave en la aterogénesis es la retención de cLDL (y otras lipoproteínas apo B ricas en colesterol) en la capa íntima de la pared arterial. Por ello, el principal objetivo de tratamiento para prevenir la aparición y progresión de la aterosclerosis es el control de los niveles de cLDL (Figura 5). Esta aproximación terapéutica basada en el cLDL se fundamenta en las siguientes evidencias:

- » Los valores de cLDL más bajos durante más tiempo se asocian con menos riesgo de ECVA en todo el rango de concentraciones evaluadas. Los resultados de los ensayos clínicos indican que reducir el cLDL reduce de forma segura el riesgo de ECVA incluso con valores de cLDL muy bajos (< 40 mg/dl)].
- » La reducción relativa del riesgo de ECVA es proporcional al valor absoluto de la reducción del cLDL, independientemente del tratamiento farmacológico empleado para conseguir la reducción.
- » El beneficio absoluto de reducir el cLDL depende del RCV global absoluto y de la reducción absoluta del cLDL, por lo que incluso una pequeña reducción absoluta en el cLDL puede ser beneficiosa para un paciente con riesgo alto o muy alto.

CAPÍTULO 2. PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

Figura 5. Objetivo de cLDL según el riesgo cardiovascular global.



Adaptada de Mach y cols.¹².

Otros parámetros lipídicos, aunque deben considerarse, son mucho menos relevantes en la práctica clínica actual y sus objetivos de control se recogen en la Tabla VIII.

Tabla VIII. Objetivos de control lipídico según categoría de riesgo				
	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto	Riesgo muy alto
Colesterol no HDL (mg/dl)	-	< 130	<100	< 85
Apo B (mg/dl)	-	<110	<80	<65
Triglicéridos (mg/dl)	< 150	< 150	< 150	< 150

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Refinando la estratificación del riesgo

La incorporación de modificadores de riesgo (imagen vascular y niveles de ficación optimizada como se indica en la parte sombreada en amarillo de

Valoración del riesgo	Riesgo bajo	Riesgo moderado
Sin condición específica (SCORE/SCORE 2-OP)	SCORE < 1 % SCORE 2-OP medio-bajo	SCORE 1-4 % SCORE 2-OP medio- bajo
ECVA ¹	-	-
Diabetes mellitus	-	DM < 10 años, sin LOD ni otros FRCV
Enfermedad renal	-	-
Hipercolesterolemia familiar (HF)	-	-
Estudios de imagen aterosclerótica subclínica ²	-	-
Lipoproteína a ³		LpA > 100 mg/dl (> 200 nmol/l)

cECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **LOD:** lesión órgano diana. **FRCV:** enfermedad renal crónica. **CC:** calcio coronario. **LpA:** niveles del lipoproteína A.

¹Cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica, enfermedad y eco-doppler vascular (carotídeo-femoral) para valorar carga de placa. ³Consideración riesgo. Si existen otras condiciones o factores de riesgo cardiovascular, los niveles de LpA filtrado glomerular < 45 ml/min; o filtrado glomerular 45 59 y cociente albúmina creatina localizaciones: microalbuminuria, retinopatía y neuropatía. ⁵Varón < 55 años; mujer < 65 años.

Adaptada de Vivas y cols.¹³.

CAPÍTULO 2. PERSONALIZAR EL MANEJO DEL CONTROL LIPÍDICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

lipoproteína A) a las categorías de riesgo establecidas permite una reclasi-
esta tabla.

Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo extremo
SCORE 5-9 % SCORE 2-OP alto	SCORE ≥ 10 % SCORE 2-OP muy alto	
-	ECVA	≥ 2 ECVA ECVA + ≥ 2 de los siguientes: SCA joven ⁵ , DM, ERC grave, LpA >50 mg/dl
DM sin ECVA ni LOD grave ⁴	DM con ECVA o LOD grave ⁴	
FG 30-44 y CAC < 30 FG 45-59 y CAC 30-300 FG > 59 y CAC > 300	FG < 30 FG 30-44 y CAC > 30	
HF	HF + 3 factores (tabaco, DM, HTA, obesidad, LpA > 50 mg/ dl, > 45 años o menopausia)	HF + evento CV
Score CC 100-300 UA Estenosis vascular < 50 %	Score CC ≥ 300 UA Estenosis vascular > 50 % 3-4 placas o enfermedad en diversos territorios	
LpA > 200 mg/dl (> 400 nmol/l)		

factores de riesgo cardiovascular. **SCA**: síndrome coronario agudo. **DM**: diabetes mellitus.

aneurismática, enfermedad vascular periférica. ²TC con cuantificación de calcio coronario aislada de niveles de lipoproteína (a), en ausencia de otras condiciones o factores de modifican el riesgo cardiovascular basal global según se indica en la Tabla VI. ⁴LOD grave: (CAC) 30-300 mg/g; o proteinuria con CAC >300; o enfermedad microvascular en ≥ 3

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

PUNTOS CLAVE

1. En la evaluación del riesgo cardiovascular (RCV), el primer paso es **detectar** la presencia de **condiciones que implican riesgo alto o muy alto** (enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar), ya que de entrada condicionan los objetivos de tratamiento más intensivos.
2. En los pacientes sin ninguna de las condiciones arriba referidas, se debe realizar una estimación del RCV, empleando **escalas** que consideran los principales FRCV clásicos, siendo el SCORE y el SCORE 2-OP los sistemas más empleados en la actualidad.
3. Dado que existe una **brecha significativa en la detección del riesgo cardiovascular** (un porcentaje muy significativo de eventos acontecen en individuos catalogados de riesgo medio y bajo), el RCV obtenido por las escalas se debe intentar refinar empleando **modificadores de riesgo**, recomendándose en la actualidad los niveles de lipoproteína A y la detección de arterosclerosis subclínica (ya que se ha demostrado que la enfermedad aterosclerótica asintomática confiere valor pronóstico).
4. Se debe considerar el nivel de **Lp(a)** para reclasificar el RCV, ya que los niveles elevados se asocian de forma independiente con aumento del riesgo de desarrollar ECV.
5. Los **biomarcadores basados en imagen** de aterosclerosis subclínica mejoran la predicción del RCV respecto a las escalas convencionales (basadas en parámetros clínicos), constituyendo modificadores del riesgo que permiten su reclasificación y están especialmente indicados en pacientes de riesgo intermedio (bajo y moderado).
6. El biomarcador de imagen más estudiado y que cuenta con más evidencias es el **score calcio coronario** evaluado por TC. Sin embargo, tiene la limitación de no detectar placas blandas vulnerables no calcificadas, que son el principal asiento de las complicaciones y los eventos cardiovasculares.

7. La **ecografía vascular** permite detectar placas a nivel de arterias carótidas y femorales en estadios precoces antes de la calcificación; por ello, en la actualidad se recomienda la valoración de la **carga de placa** aterosclerótica carotídea y femoral (tanto en ecografía 2D como en ecografía 3D, si está disponible), ya que permite una evaluación más completa de la carga total de aterosclerosis. De hecho, la carga de aterosclerosis subclínica basal y su progresión predicen mortalidad.
8. Otros modificadores de riesgo que deben considerarse son el estrés psicosocial y la presencia de comorbilidades (cáncer, EPOC, enfermedad inflamatoria).
9. El **objetivo terapéutico de cLDL** a alcanzar viene determinado por el RCV global. En este sentido, la detección de carga de placa de ateroma significativamente alta es determinante de muy alto riesgo y, por tanto, de objetivo LDL más intensivo (<55 mg/dl).

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):385-94. DOI: 10.1016/j.recesp.2010.12.011
2. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2024 para el control global del riesgo vascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36(3):133-94. DOI: 10.1016/j.arteri.2024.02.001.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica: Con la contribución especial de la European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(5):429. DOI: 10.1016/j.rec.2022.04.003.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(5):403.e1-403.e70. DOI: 10.1016/j.recesp.2019.10.031.
5. 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(4):243-66. DOI: 10.1016/j.arteri.2024.03.002.
6. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1608-17. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.012.
7. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Rønnow Sand NP, et al. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(24):2803-13. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.021.
8. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300. DOI: 10.1056/NEJMoa1415516.
9. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358.
10. Maron DJ, Budoff MJ, Sky JC, Bommer WJ, Epstein SD, Fisher DA, et al. Coronary Artery Calcium Staging to Guide Preventive Interventions: A Proposal and Call to Action. *JACC Adv*. 2024;3(11):101287. DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.101287.
11. Fuster V, García-Álvarez A, Devesa A, Mass V, Owen R, Quesada A, et al. Influence of Subclinical Atherosclerosis Burden and Progression on Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(15):1391-403. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.06.045.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
13. 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 EC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N. *CardioClinics*. 2024;59(4):310-21. DOI: 10.1016/j.rccl.2024.06.002.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. Clin Investig Arterioscler. 2019;31(3):128-39. DOI: 10.1016/j.arteri.2019.04.002.
- Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. JAMA Cardiol. 2018;3(7):619-27. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1470.
- Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. Atherosclerosis. 2019;291:62-70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.
- DeFina LF, Radford NB, Barlow CE, Willis BL, Leonard D, Haskell WL, et al. Association of All-Cause and Cardiovascular Mortality With High Levels of Physical Activity and Concurrent Coronary Artery Calcification. JAMA Cardiol. 2019;4(2):174-81. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4628.
- Dzaye O, Razavi AC, Blaha MJ, Mortensen MB. Evaluation of coronary stenosis versus plaque burden for atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment and management. Curr Opin Cardiol. 2021;36(6):769-75. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000911.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
- Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(7):577-87. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30042-0.
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(1):e48-e60. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000147.
- Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2019;13(3):374-92. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.

CÓMO ALCANZAR EL OBJETIVO DE CONTROL LIPÍDICO

**Dr. José Felipe Varona¹
y Dr. David Fierro González²**

¹Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial y
Riesgo Vascular. Hospital Universitario HM
Montepríncipe. Facultad HM de Ciencias de la Salud
(CUHMED). Universidad Camilo José Cela.

²Médico de Familia. Centro de Salud Armunia, León.
Miembro del Grupo Enfermedad Cardiovascular
SEMERGEN

CAPÍTULO 3

CAPÍTULO 3.

CÓMO ALCANZAR EL OBJETIVO DE CONTROL LIPÍDICO

Dr. José Felipe Varona¹ y Dr. David Fierro González²

¹Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Hospital Universitario HM Montepríncipe. Facultad HM de Ciencias de la Salud (CUHMED). Universidad Camilo José Cela.

²Médico de Familia. Centro de Salud Armunia, León. Miembro del Grupo Enfermedad Cardiovascular SEMERGEN

1. ESTILO DE VIDA. LA DIETA Y LA ACTIVIDAD FÍSICA

La Figura 1 analiza el peso de los factores de riesgo modificables en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), destacando el papel de los factores dietéticos, el colesterol LDL (cLDL) elevado, el índice de masa corporal elevado, el consumo de tabaco y la baja actividad física. Por ello, conseguir que los pacientes modifiquen los hábitos higiénico-dietéticos no saludables es uno de los grandes retos del manejo del riesgo cardiovascular (RCV) en general y de la dislipemia en particular, recomendándose seguir las actuaciones recogidas en la Tabla I.

Tabla I. Modificaciones en el estilo de vida recomendadas por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Vascular (CEIPV).

- **Actividad física:** realizar actividad física moderada al menos entre 150 y 300 minutos a la semana (o entre 75 y 150 de actividad vigorosa o una combinación equivalente de ambas) y practicar al menos 2 días a la semana actividades de fortalecimiento muscular, de mejora de masa ósea y de flexibilidad
- **Sedentarismo:** reducir los periodos sedentarios, con descansos activos cada 1 o 2 horas, incrementar el transporte activo y limitar el tiempo delante de una pantalla

(Continúa en la página siguiente)

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

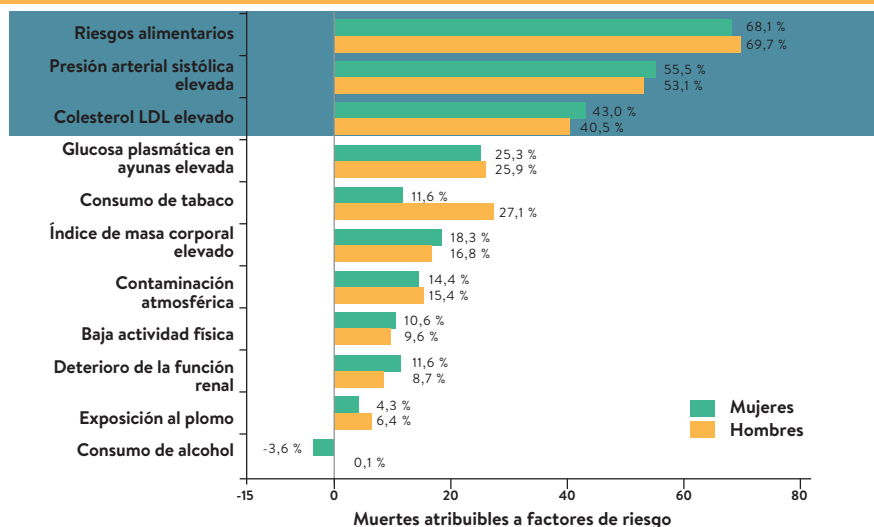
Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Tabla I. Modificaciones en el estilo de vida recomendadas por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Vascular (CEIPV).

- **Dieta:** adoptar una alimentación saludable y sostenible basada en alimentos frescos, de temporada y proximidad: comer al menos 5 raciones de fruta y verdura al día, cereales integrales, priorizar la proteína de origen vegetal (legumbres, frutos secos) y pescado, preferentemente azul, incorporando huevos, pollo, yogur natural y leche con moderación, y evitar carnes rojas o procesadas, alimentos precocinados, bollería industrial y bebidas azucaradas
- **Alcohol:** evitar el consumo de bebidas alcohólicas, ya que es la única recomendación que evita los riesgos asociados a su consumo. Si se consume, cuanto menos mejor, y siempre por debajo de los límites de consumo de bajo riesgo: 10 gramos de alcohol/día (1 Unidad de Bebida Estándar [UBE] en mujeres y 20 g/día [2 UBE] en hombres, dejando algunos días a la semana libres sin alcohol y evitando los episodios de consumo intensivo; y en menores de 18 años, el embarazo y la lactancia materna se debe evitar completamente el consumo
- **Tabaco:** abandonar el consumo de tabaco en cualquiera de sus formas, incluido el tabaco calentado y productos relacionados como los cigarrillos electrónicos y evitar la exposición ambiental al humo del tabaco

Tomada de Brotons y cols.².

Figura 1. Carga atribuible a los factores de riesgo modificables en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.



Adaptada de Dai y cols.¹.

Una dieta adecuada y la realización regular de ejercicio físico aeróbico han mostrado un claro beneficio de salud, mejorando tanto el perfil lipídico como otros factores relacionados con el desarrollo de la ECV y sus complicaciones (eventos y mortalidad). Sin embargo, las evidencias disponibles muestran una capacidad limitada del consejo dietético médico y, por ello, se recomienda que se dirija de manera reglada y repetida en el tiempo, especialmente a población de alto riesgo (más concienciada en adquirir hábitos saludables).

1.1. Impacto sobre el colesterol

Las intervenciones de estilo de vida para reducir los niveles de **colesterol** total y cLDL (y aumentar el cHDL) con mayor grado de evidencia y mayor impacto son:

1. Evitar las grasas trans.
2. Reducir las grasas saturadas.
3. Aumentar la fibra dietética.
4. Consumir alimentos funcionales enriquecidos con fitoesteroles y nutracéuticos de arroz de levadura roja.
5. Reducir el peso corporal excesivo.
6. Aumentar la actividad física habitual.

1.2. Impacto sobre los triglicéridos

Las intervenciones en el estilo de vida recomendadas para reducir los niveles de lipoproteínas ricas en **triglicéridos** son:

1. Reducir el consumo de alcohol.
2. Reducir el peso corporal excesivo.
3. Aumentar la actividad física habitual.
4. Reducir la cantidad total de carbohidratos en la dieta, especialmente de mono y disacáridos.
5. Consumir suplementos de grasas polinsaturadas omega-3.
6. Reemplazar las grasas saturadas por grasas mono o polinsaturadas.

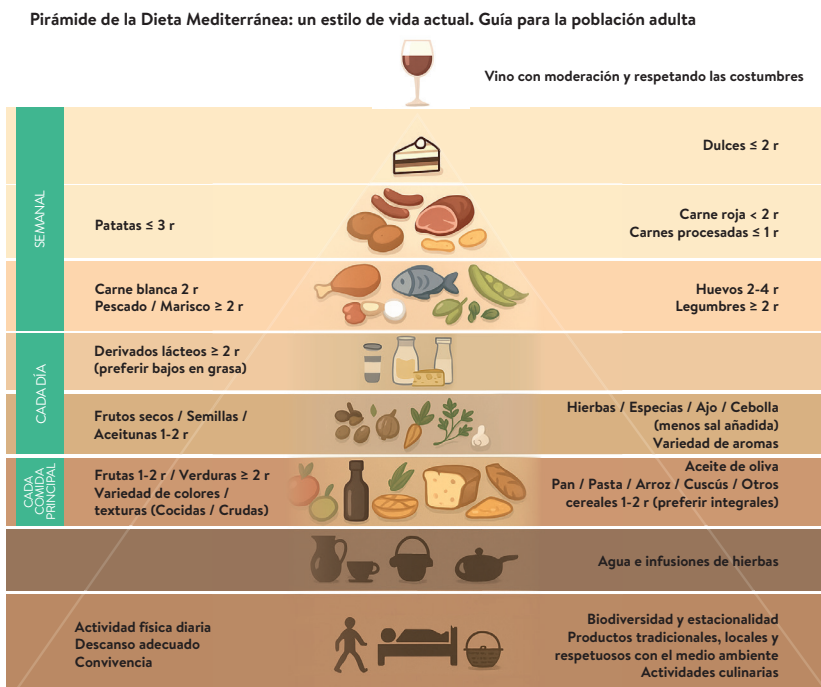
CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

1.3. Dieta mediterránea

El beneficio de la **dieta mediterránea** (Figura 2) frente a la dieta baja en grasa se ha observado en numerosas publicaciones y metanálisis, tanto en prevención primaria (mejora de FRCV y marcadores de inflamación relacionados con la aparición de eventos cardiovasculares) como secundaria (pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular previo). Debe informarse al paciente de que el beneficio de la dieta mediterránea es proporcional a la adherencia a la misma, de forma que cuanto mayor sea el cumplimiento el beneficio será mayor. En este sentido puede ser útil emplear el cuestionario Predimed de 14 preguntas para valorar el grado de seguimiento de la dieta mediterránea (http://www.predimed.es/uploads/8/0/5/1/8051451/p14_medas.pdf).

Figura 2. Pirámide de la dieta mediterránea.



r = ración Medida de la ración basada en la frugalidad y hábitos locales

Fuente: Fundación Dieta Mediterránea³.

1.4. ¿Debemos recomendar alimentos funcionales (nutracéuticos) con efecto hipolipemiante?

La Tabla II resume los principales nutracéuticos con efecto hipolipemiante. Los que disponen de mayor evidencia científica son los fitoesteroles (esteroles/estanoles vegetales) y la levadura roja de arroz.

Tabla II. Efecto hipocolesterolemiante de los diferentes alimentos funcionales (nutracéuticos).

	Efecto de reducción del cLDL	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Esteroles y estanoles vegetales	↓ media cLDL del 12 % (2-3 g/día)	Inhibición de la absorción intestinal de colesterol Inhibición de la formación de ésteres de colesterol	Afectan de modo marginal la absorción de vitaminas liposolubles
Levadura roja de arroz	↓ cLDL entre 10-25 % (3-10 mg/día monacolina K)	Inhibición de la síntesis hepática de colesterol (inhibición de la HMG-CoA reductasa)	A dosis altas, efectos secundarios musculares en personas intolerantes a las estatinas
Berberina	↓ cLDL de hasta un 15 % (500 a 1500 mg/día)	Inhibición de PCSK9 con ↑ expresión de receptores LDL. Inhibición de la absorción intestinal de colesterol ↑ formación de ácidos biliares	Leves o moderados (índole gastrointestinal)
Bergamota	↓ cLDL de hasta un 15 % (500 a 1500mg/día)	Inhibición de la síntesis hepática de colesterol (inhibición de la HMG-CoA reductasa) Reducción de la absorción intestinal de colesterol	No detectados
Fibra soluble	Fibra de avena: ↓ cLDL del 15 %	Reducción de la absorción intestinal de colesterol ↑ secreción de sales biliares	Alteraciones gastrointestinales

cLDL: colesterol LDL. **HMG-CoA reductasa:** 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa. **PCSK9:** proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

Adaptada de Pérez-Martínez y cols.⁴.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

1.4.1. *Fitoesteroles*

Se encuentran incorporados a distintos alimentos funcionales disponibles en el mercado. Reducen la absorción de colesterol, tanto del procedente de la dieta como del de origen biliar, ya que desplazan al colesterol de las micelas que lo solubilizan como paso previo a su absorción (con menor llegada de colesterol al hígado, lo que condiciona aumento de la síntesis y expresión de receptores LDL hepáticos con el consiguiente aclaramiento de LDL circulante y reducción del cLDL). Son seguros y eficaces, consiguiendo una reducción modesta (aproximadamente 12 %) del cLDL, respaldada por evidencia científica (con reducción significativa de lipoproteínas aterogénicas y aumento de lipoproteínas antiaterogénicas). Se recomienda su uso como coadyuvante a una dieta saludable (deben ingerirse durante las comidas principales, cuando la contracción de la vesícula biliar vierte al duodeno bilis cargada de colesterol) y al tratamiento con fármacos hipolipemiantes (numerosos estudios han demostrado su eficacia en pacientes tratados con estatinas por su mecanismo de acción complementario, consiguiendo un efecto aditivo en la reducción de cLDL).

1.4.2. *Suplementos de levadura roja de arroz*

La levadura roja de arroz presenta efecto hipocolesterolemizante por un mecanismo similar al de las estatinas (inhibición de la enzima hepática HMG-CoA reductasa) debido a su contenido en monacolina K. De hecho, la **monacolina K** tiene la misma estructura y comportamiento que la lovastatina, y se ha observado eficacia en el descenso de cLDL con preparados que aporten una dosis diaria de 3-10 mg de monacolina K. No obstante, los preparados comercializados contienen distintas concentraciones de monacolina, reducen el colesterol en grado variable y su seguridad a largo plazo no está suficientemente documentada, ya que se han descrito efectos secundarios similares a los observados con las estatinas y, además, pueden contener productos contaminantes. Así, dada su eficacia se puede considerar el uso de preparados que contengan levadura roja de arroz purificada en sujetos que requieran descenso del cLDL y no sean candidatas a la terapia con estatinas. Sin embargo, es necesario regular el uso de estos suplementos y su etiquetado para que contenga información sobre la composición, la cantidad de componentes bioactivos y su grado de pureza.

Por ello, habitualmente es preferible la prescripción de una estatina en lugar del empleo de estos suplementos.

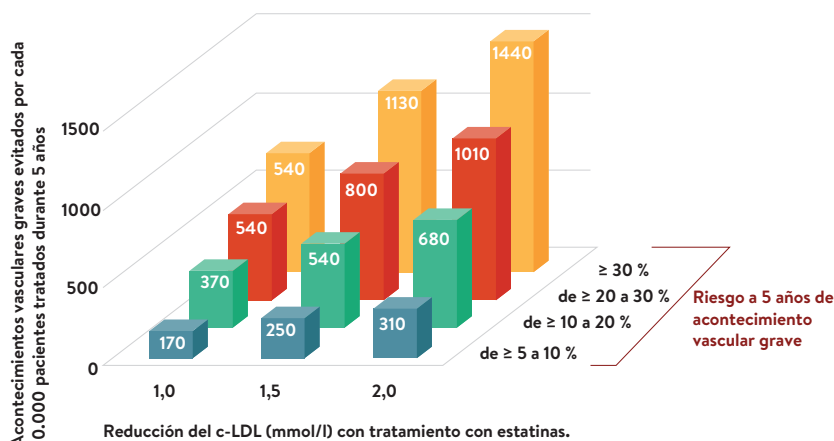
2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

2.1. Aspectos generales. Evidencias científicas

Es importante tener claro tres conceptos fundamentales del tratamiento hipolipemiante:

1. La **reducción en el riesgo** relativo de los eventos cardiovasculares es **proporcional a la reducción absoluta del c-LDL**, independientemente del fármaco empleado para conseguir dicha reducción. Además, la intensidad del tratamiento hipolipemiante para reducir el c-LDL debe basarse en el RCV global basal del paciente (independientemente de su causa: prevención primaria o secundaria, diabetes o insuficiencia renal) (Figura 3). Igualmente, hay que considerar que el valor basal de cLDL es fundamental para calcular la magnitud de reducción necesaria para alcanzar el objetivo de cLDL.

Figura 3. Reducción pronosticada del riesgo absoluto de eventos vasculares graves (después del primer año) al reducir el cLDL con la terapia con estatinas durante 5 años en personas con diferentes niveles de riesgo absoluto. En la reducción del cLDL, 1 nmol/l equivale a 38 mg/dl.



Adaptada de Mach y cols.⁵.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

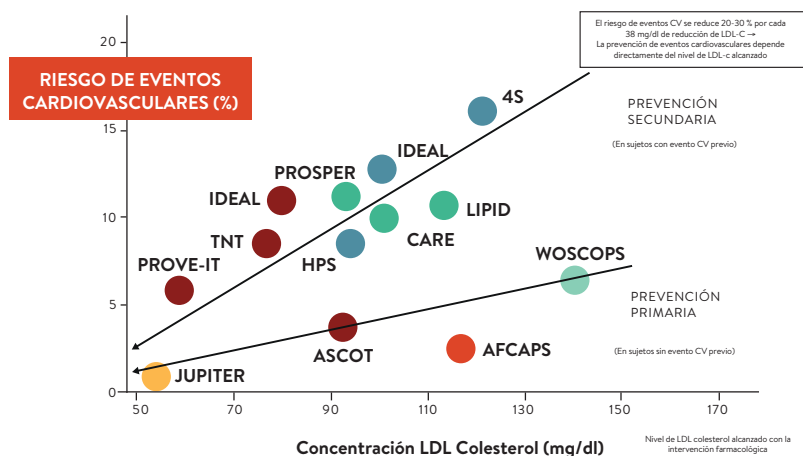
Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

2. El **cLDL “cuanto más bajo, mejor” (Figura 4)**. Una reducción del cLDL a concentración < 55 mg/dl es efectiva y segura. Como se ha indicado en el Capítulo 1, una amplia base de evidencias ha demostrado que el exceso de cLDL (y de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, representadas por el colesterol no HDL) es la causa fundamental de la ECVA. Más aún, la disminución del cLDL (y del colesterol no HDL) mediante el empleo de fármacos hipolipemiantes tiene una alta eficacia para prevenir tanto el primer episodio de ECVA (prevención primaria) como sus recurrencias (prevención secundaria). Los ensayos clínicos con fármacos para disminuir el colesterol aterogénico (estatinas, estatinas combinadas con ezetimiba e inhibidores PCSK9) han demostrado fehacientemente que cuanto más bajo es el valor de cLDL conseguido, mayor es el efecto preventivo sobre la ECVA. De hecho, no se ha identificado un valor umbral por debajo del cual el descenso del cLDL deje de asociarse con una reducción del RCV, incluso con valores de cLDL < 30 mg/dl (sin haberse observado efectos negativos para la salud relacionados con concentraciones tan bajas de cLDL). Los niveles muy bajos de cLDL se asocian con características microestructurales de placa más estable (mayor grosor de la cápsula fibrosa y menor porcentaje de rotura de placa) y una reducción muy potente del cLDL se asocia con regresión de la aterosclerosis (reducción del volumen de la placa de ateroma).
3. El cLDL **“cuanto antes a nivel bajo, mejor” (Figura 5)** y **“cuanto más tiempo a nivel bajo, mejor” (Figura 6)**. Como ya se ha indicado en el Capítulo 1, la exposición a niveles elevados de cLDL (y, en general, a todas las lipoproteínas que contienen apo B) provoca ECVA y el **impacto** de esta exposición es **acumulativo**. Este impacto negativo se puede prevenir mediante estrategias basadas en el control de los FRCV, priorizando el manteniendo de valores de cLDL bajos (no elevados) en diferentes etapas de la vida. Así, la intervención temprana sobre el cLDL previene la mayoría de los eventos, consiguiendo una mayor reducción del RCV. Por tanto, se debe implementar un abordaje preventivo precoz que preserve la salud cardiovascular en lugar de tratar tardíamente las consecuencias de la ECVA.

Colesterol LDL: “cuanto más bajo, mejor”

En la actualidad, el descenso del cLDL es la herramienta fundamental para prevenir la aterosclerosis complicada. Todos los ensayos clínicos individuales han mostrado reducción significativa de eventos cardiovasculares relacionada proporcionalmente con el descenso de las cifras del cLDL asociado al tratamiento con estatinas (*versus* placebo).

Figura 4. Asociación lineal entre reducción de eventos cardiovasculares y nivel de cLDL alcanzado con el tratamiento con estatinas. Estudios con atorvastatina (color burdeos); simvastatina (azul); pravastatina (verde); lovastatina (rosa) y rosuvastatina (naranja).



Adaptada de Badimón y cols.⁶

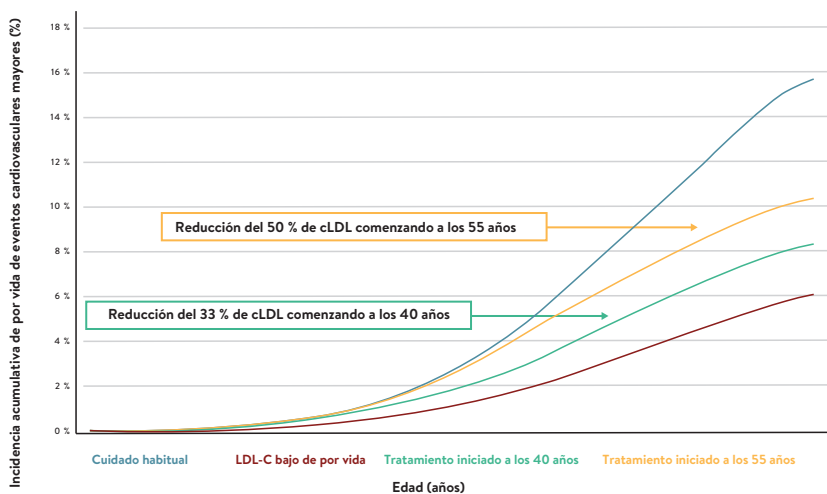
CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Colesterol LDL: “cuanto antes bajo, mejor”

El beneficio de la reducción del cLDL es mayor cuanto antes se inicia, de manera que un descenso temprano moderado del cLDL es más efectivo que un descenso tardío intensivo. Por ello, se recomienda encarecidamente el inicio temprano del tratamiento con estatinas, especialmente en pacientes de riesgo alto y muy alto (Figura 5).

Figura 5. Beneficio de reducir la exposición acumulada a cLDL sobre el riesgo de ECVA a lo largo de la vida.

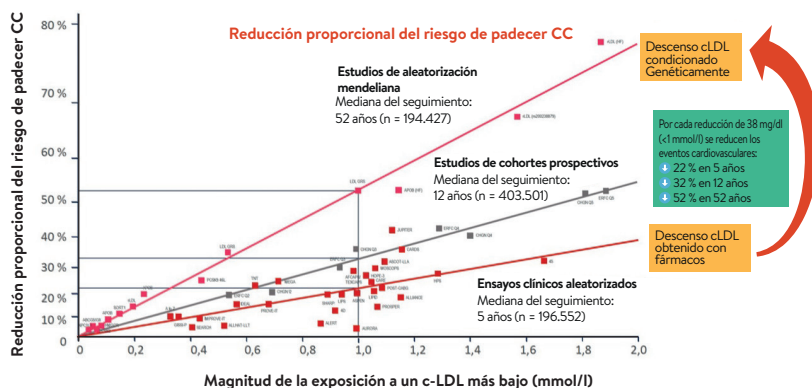


Adaptada de Ray y cols.⁷.

Colesterol LDL: “cuanto más tiempo bajo, mejor”

Los datos de exposición a cLDL en estudios genéticos (seguimiento medio: 52 años), observacionales (12 años) y de intervención (5 años) evidencian el efecto acumulado del cLDL a lo largo de la vida, de manera que cuanto mayor tiempo esté expuesto el lecho vascular a niveles más bajos de cLDL mayor es la reducción del RCV y, por tanto, mayor es el beneficio (Figura 6).

Figura 6. Asociación lineal entre el descenso de cLDL y la reducción del riesgo de ECVA, reportada en metanálisis de estudios de randomización mendeliana, cohortes epidemiológicas prospectivas y ensayos clínicos. Un cLDL persistentemente bajo minimiza la exposición de por vida y el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares.



CC: cardiopatía coronaria.

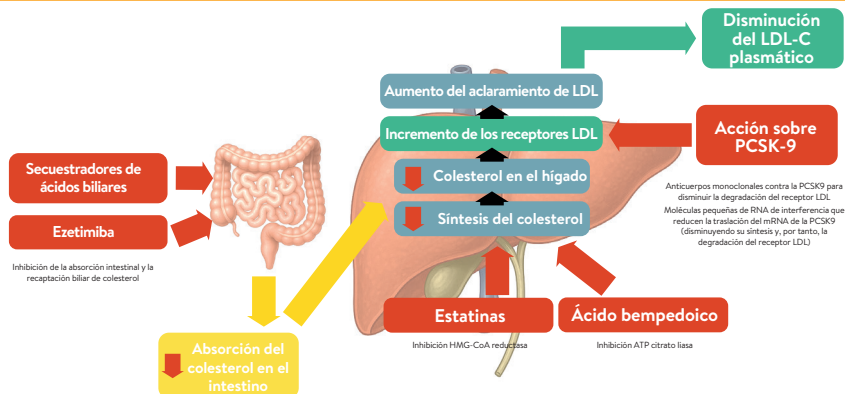
Adaptada de Ference y cols.⁸

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

2.2. Dónde actúan los diferentes fármacos hipolipemiantes (Figura 7)

Figura 7. Mecanismos de acción de los fármacos hipocolesterolemiantes: el aumento de la expresión del receptor de vLDL hepático como principal diana terapéutica.



LOS FÁRMACOS QUE DISMINUYEN EL cLDL ACTÚAN REGULANDO AL ALZA EL RECEPTOR LDL, LO QUE ORIGINA AUMENTO DEL ACLARAMIENTO DEL cLDL PLASMÁTICO

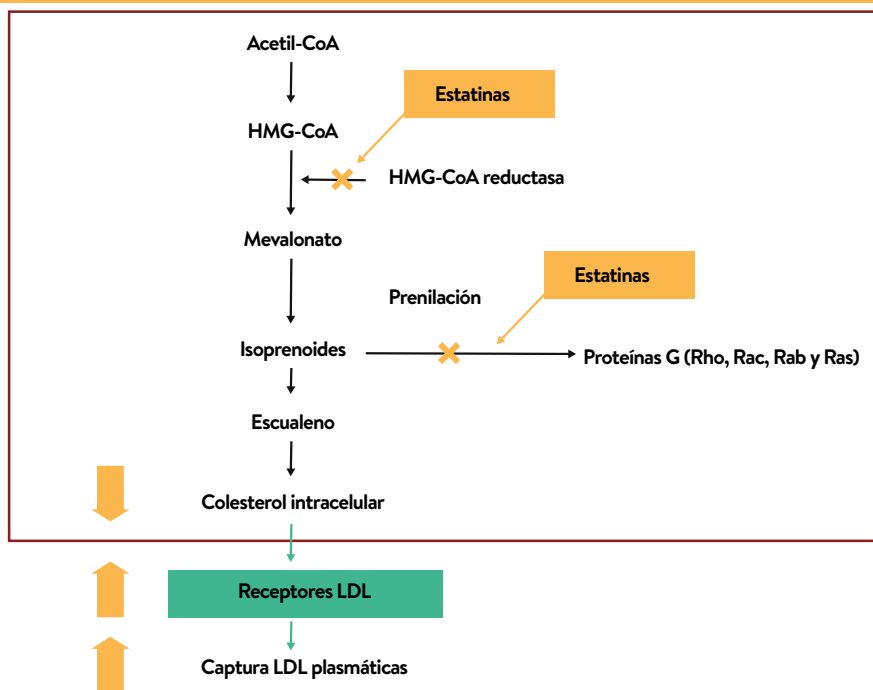
2.3. Estatinas: todo pivota alrededor de la estatina

Las estatinas son fármacos de alta eficacia para disminuir la concentración plasmática de lipoproteínas aterogénicas y prevenir la ECVA. Existe una relación directa entre la reducción del cLDL y la reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares (Figura 4). En términos globales, por cada 38 mg/dl de descenso de la concentración de cLDL se consigue una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares del 20-30 %. En distintos metanálisis se ha confirmado que cuanto mayor es la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol, menor es el riesgo de presentar ECV. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que las estatinas reducen sustancialmente la morbilidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, en ambos sexos y en todos los grupos de edad. Además, las estatinas han demostrado eficacia para retardar la progresión, o incluso promover su regresión.

2.3.1. Mecanismo de acción

La principal actividad de las estatinas se desarrolla en el hepatocito, mediante la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, provocando la reducción de la síntesis de colesterol (Figura 8). Esto supone una disminución de la disponibilidad intracelular de colesterol para la síntesis de cLDL, lo cual condiciona un incremento en la expresión de receptores para LDL en la superficie del hepatocito. Esto se traduce en una mayor captura/extracción de partículas LDL circulantes para intentar compensar el déficit intracelular de colesterol. Todo ello conlleva la disminución del colesterol circulante (fundamentalmente del cLDL).

Figura 8. Mecanismo de acción de las estatinas.



CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

2.3.2. Efectos beneficiosos de las estatinas

Los beneficios de las estatinas se deben principalmente a la **disminución del cLDL**. El grado de reducción de cLDL habitualmente oscila entre el 20-55 % y depende de la dosis y el tipo de estatina empleada (Figura 9), existiendo una considerable variación interindividual en la reducción de cLDL con la misma dosis de estatina que puede ser debida a condicionantes genéticos y ambientales. La estatina tiene efectos adicionales sobre el perfil lipídico, ya que aumentan la concentración de cHDL y disminuyen la de triglicéridos.

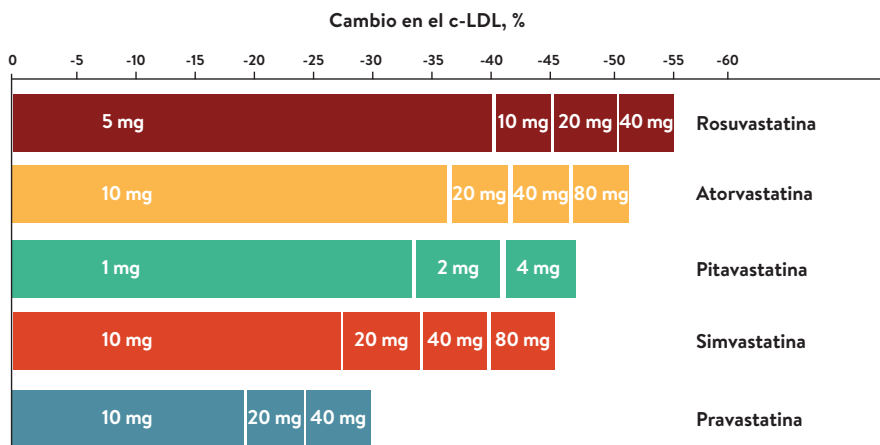
Además, las estatinas ejercen efectos beneficiosos a nivel cardiovascular que son independientes de sus efectos sobre el metabolismo lipídico. Estas **propiedades pleiotrópicas** pueden explicarse a través de la inhibición de la síntesis de compuestos isoprenoides no esteroideos (que también se producen a partir del ácido mevalónico, cuya síntesis está inhibida por las estatinas) y la mayoría están mediadas por el aumento de la producción y disponibilidad del óxido nítrico, condicionando mejora de la función endotelial, modificación y reducción de la respuesta inflamatoria, reducción de la proliferación de las células musculares lisas y disminución de la acumulación de colesterol a nivel intimal. Todos estos mecanismos están implicados directamente en la aterogénesis, y su modificación limita la progresión de la placa y puede incluso contribuir a su regresión. Adicionalmente, la terapia con estatinas influye en procesos relacionados con la estabilidad de la placa (efecto estabilizador) y la trombosis (efecto anti-trombótico).

2.3.3. Efectos adversos

Las estatinas son muy seguras y bien toleradas en la mayoría de los pacientes. No obstante, presentan algunos potenciales efectos adversos entre los que destacan los que aparecen a nivel:

- » **Muscular:** miopatía sintomática (mialgias o debilidad muscular, sin aumento de las enzimas musculares que pueden persistir largo tiempo si se mantiene el tratamiento) o asintomática (aumento de las enzimas musculares sin aparición de sintomatología). La incidencia de miopatía es muy variable según las series y oscila entre un 0,1-10 %. En los ensayos clínicos aleatorizados con enmascaramiento

Figura 9. Reducción porcentual de cLDL asociada a cada dosis de las principales estatinas.



la frecuencia de los síntomas musculares asociados a las estatinas ha sido la misma o solo ligeramente superior respecto al placebo. Esto apoya la existencia de un **efecto nocebo** (provocado por las expectativas negativas) que explica la mayor frecuencia de síntomas musculares en estudios observacionales. En cualquier caso, la miopatía es más frecuente cuando se emplean dosis altas (se correlaciona con el grado de inhibición del enzima HMGCoA reductasa, que es dosis dependiente) y con estatinas lipofílicas metabolizadas a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (atorvastatina, simvastatina, lovastatina). En pacientes que no toleran dosis diarias, se puede conseguir efecto hipolipemiante sobre el cLDL usando dosis alternativas (por ejemplo, rosuvastatina o atorvastatina en días alternos o 2 veces por semana).

- » **Hepático:** aparece aumento leve-moderado de las transaminasas en < 1 %, llegando al 1-2 % si se emplean dosis altas. En cualquier caso, esta leve hipertransaminasemia no parece condicionar hepatotoxicidad auténtica o cambios en la función hepática, y podría corresponder más bien a una respuesta hepática transitoria a la reducción de colesterol a nivel del hepatocito.

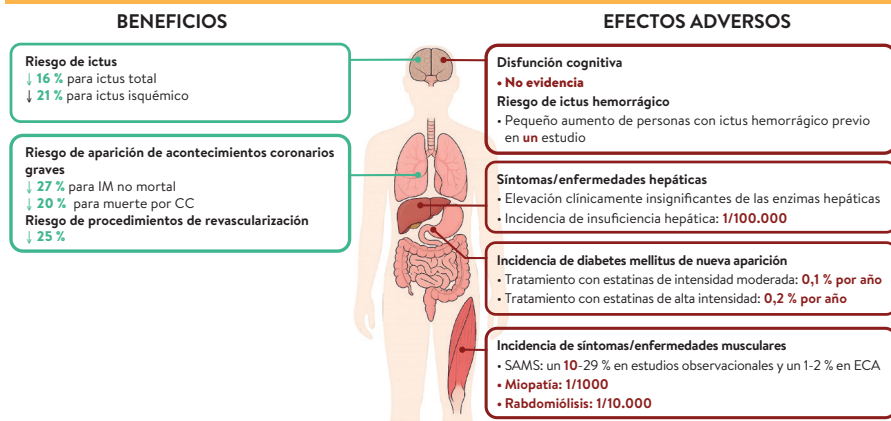
CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

» **Aumento del riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición:** el análisis de los datos de 13 ensayos clínicos (incluyendo 91.140 pacientes) ha demostrado que las estatinas se asocian con un aumento leve del riesgo de presentar disglucosis y desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Parece estar relacionado con su mecanismo de acción, ya que los estudios con aleatorización mendeliana han confirmado el aumento de riesgo de diabetes en sujetos con polimorfismos de la HMG-CoA reductasa que reducen la síntesis de colesterol. Este efecto de la estatina está relacionado con la dosis, la edad y la presencia de otros factores de riesgo de diabetes como sobrepeso o resistencia insulínica. En términos absolutos, se ha calculado que aparece 1 caso nuevo de diabetes por cada 255 pacientes tratados con estatina durante 4 años (si bien el riesgo es mayor si se emplean estatinas más potentes o a dosis altas).

En cualquier caso, en el balance beneficio/riesgo la reducción absoluta del RCV (infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular) asociada al uso de estatina contrarresta ampliamente sus potenciales efectos adversos (síntomas musculares generalmente leves y un pequeño aumento en la incidencia de diabetes mellitus) (Figura 10).

Figura 10. Beneficios clínicos y potenciales efectos adversos de las estatinas.



IM: infarto de miocardio. **CC:** cardiopatía coronaria. **SAMS:** síntomas musculares asociados a estatinas. **ECA:** ensayos clínicos aleatorizados.

Adaptada de Adhyaru y cols.⁹.

2.4. Ezetimiba

La absorción digestiva de colesterol está controlada por un receptor específico (Nieman Pick C1L1) expresado en el polo luminal del enterocito (y también en el polo biliar del hepatocito para facilitar la recaptación de parte del colesterol vertido a la bilis). **Ezetimiba** bloquea este receptor de manera que inhibe la absorción intestinal y la recaptación biliar de colesterol, limitando su llegada al interior del hepatocito, lo que condiciona un incremento de la expresión del receptor hepático de LDL. Ezetimiba en monoterapia produce una reducción del cLDL del 20 %, y en terapia combinada con estatinas se asocia con una reducción adicional del 15-20 %; de manera que la adición de ezetimiba (10 mg/día) a una estatina de alta intensidad a dosis máxima puede conseguir reducciones de cLDL del 65 % (Figura 11). La combinación de ezetimiba y estatina es muy efectiva (gracias a sus mecanismos de acción complementarios consigue reducciones sustanciales de cLDL que se traducen en reducción de eventos cardiovasculares) y segura (ambos fármacos presentan un excelente perfil de seguridad). Su uso está indicado siempre que no se obtenga el objetivo de cLDL y/o aparezcan efectos secundarios o interacciones con estatinas.

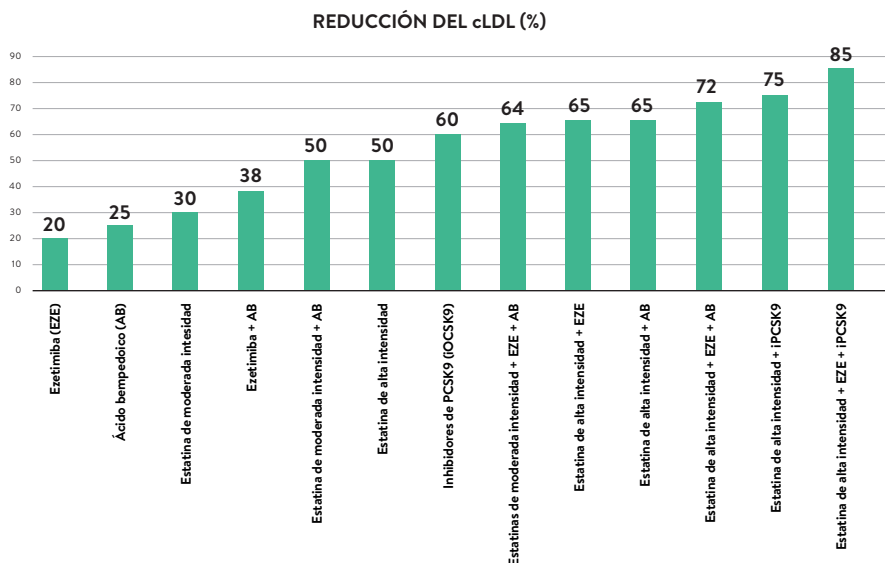
2.5. Ácido bempedoico

El ácido bempedoico es una pequeña molécula, activada exclusivamente en el hígado, donde actúa inhibiendo la ATP citrato liasa, enzima de la cadena de síntesis de colesterol a nivel hepático (previa a la HMG-CoA reductasa), por lo que limita la disponibilidad hepática de colesterol. Reduce el c-LDL aproximadamente un 20-25 % (algo menos en combinación con estatinas). Es un fármaco bien tolerado, con menor incidencia de efectos musculares y menor impacto glucémico con respecto a las estatinas. Actualmente, está indicado su uso en monoterapia o en combinación con otros tratamientos (estatina, ezetimiba) en pacientes con hipercolesterolemia primaria y/o ECVA que no puedan alcanzar el objetivo de cLDL con la dosis máxima tolerada de una estatina ($\pm$ ezetimiba) y/o en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Figura 11. Porcentaje de reducción de cLDL alcanzado según la terapia farmacológica hipolipemiente empleada.



Estatina de moderada intensidad (reducción cLDL de 30-50 %): atorvastatina 10-20 mg; rosuvastatina 5-10 mg; simvastatina 20-40 mg; pravastatina 40 mg; lovastatina 40 mg; fluvastatina XL 80 mg; pitavastatina 2-4 mg.

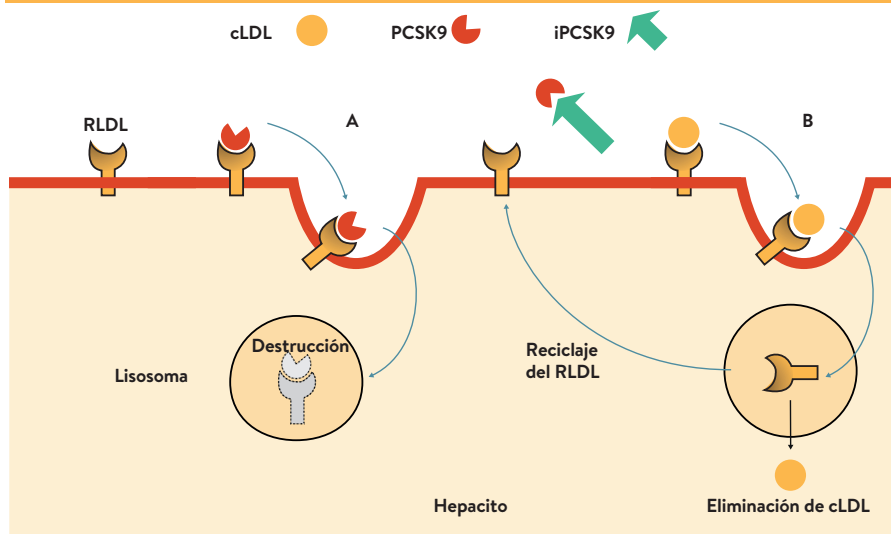
Estatina de alta intensidad (reducción cLDL de ≥ 50 %): atorvastatina 40-80 mg; rosuvastatina 20-40 mg.

Adaptada de Mach y cols.⁵.

2.6. Inhibidores PCSK9

Los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) son anticuerpos monoclonales de administración subcutánea (en pauta posológica quincenal o mensual). Su mecanismo de acción se basa en el **bloqueo de la degradación del receptor de LDL hepático (Figura 12)**. Los iPCSK9 comercializados y disponibles en nuestro país son evolocumab y alirocumab. Ambos han optimizado sustancialmente el control de la hipercolesterolemia y el manejo de RCV debido a su alta eficacia hipolipemiente y a su efecto en la prevención de la ECVA

Figura 12. Mecanismo de acción de los iPCSK9. A: la enzima PCSK9 circulante (segregada en hepatocito) está implicada en la degradación del receptor LDL en el lisosoma del hepatocito (y por tanto impide su reciclaje). B: el bloqueo de la PCSK9 condiciona disminución de la degradación lisosomal del receptor de LDL, con el consiguiente aumento de su reciclaje y del aclaramiento de LDL circulantes (descenso del cLDL).



Adaptada de López-Sendón y cols.¹⁰.

(evidenciada en el desarrollo clínico de los programas FURIER y ODISSEY). Han demostrado un marcado efecto reductor del cLDL: superior al 60 % en monoterapia; 75 % en terapia combinada con estatinas de alta intensidad; y 85 % combinados con estatinas de alta intensidad y ezetimiba (Figura 11). Ello permite que la mayoría de los pacientes alcancen los objetivos terapéuticos y disponen de un grado de recomendación-nivel de evidencia I-A.

Están especialmente indicados en pacientes que han sufrido un evento cardiovascular (ya que en ellos se recomienda alcanzar el objetivo de cLDL en un periodo de 4-6 semanas desde el inicio de la terapia hipolipemiante, escalando a iPCSK9 si fuese necesario),

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

sobre todo si lo han presentado bajo tratamiento combinado con dosis máximas de estatinas y ezetimibe (en estos casos, el inicio de iPCSK9 se recomienda durante el ingreso hospitalario). Son fármacos de coste elevado y están financiados en pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota no controlada (cLDL > 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.
- Enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlada (cLDL > 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.
- Los 2 supuestos previos e intolerancia o contraindicación a estatinas y cLDL >100 mg/dl.

2.7. Inclisirán

Es un ARN pequeño de interferencia (de doble cadena) que se administra vía subcutánea en pauta posológica semestral. Actúa inhibiendo la transcripción de la PCSK-9 en los hepatocitos, lo que conduce a un aumento de la concentración de receptores de LDL en la superficie del hepatocito, aumentando la captación hepática de LDL. Consigue una reducción marcada y sostenida del cLDL. Su efecto prolongado (que le permite un régimen de dosificación de 2 veces al año) representa una ventaja frente al incumplimiento terapéutico, que es una de las principales causas por las que no se alcanza el objetivo de cLDL con la terapia hipolipemiente estándar. Los estudios de su desarrollo clínico (ORION 1-11) han demostrado reducción significativa del cLDL (media del 50 %) con una reducción paralela y proporcional de eventos cardiovasculares mayores. Actualmente, su uso está autorizado en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes si no se consigue alcanzar el objetivo de cLDL con la dosis máxima de estatina o en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.

2.8. Terapia de combinación

Numerosos estudios observacionales han confirmado un grado de **control lipídico muy deficiente** a pesar del uso de estatinas de alta intensidad, especialmente en pacientes de alto y muy alto riesgo (Figura 13). Existen varias razones que podrían justificar el alto porcentaje de pacientes que no alcanzan el objetivo de cLDL, entre las que destacan: la **baja adherencia terapéutica** por parte del paciente y la **inercia terapéutica** por parte del médico (que tiende a no optimizar la terapia hipolipemiente ante el potencial riesgo de efectos secundarios con el tratamiento intensivo). En este contexto, la **terapia hipolipemiente combinada** (que emplea fármacos con mecanismos de acción complementarios) permite una franca mejora del control del cLDL (con reducciones de hasta el 85 % con la triple terapia) (Figura 11), elevando significativamente el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo lipídico propuesto por las guías, con un excelente perfil de seguridad. Por tanto, es fundamental un cambio conceptual en el tratamiento hipolipemiente: se debe considerar que en muchos casos es necesario emplear terapia hipolipemiente de alta intensidad combinada precoz (incluso de entrada) en lugar de estatina de alta potencia a alta dosis en monoterapia. En este sentido, es importante tener en cuenta que duplicar la dosis de la estatina solo logra una reducción adicional del cLDL de aproximadamente un 6 % (Figura 9), siendo mucho más eficaz añadir ezetimiba o ácido bempodoico (Figura 11).

3. PASOS PARA ALCANZAR EL OBJETIVO LIPÍDICO

3.1. Lo primero: la aterosclerosis es un fenómeno multifactorial y hay que intervenir sobre la totalidad de los factores de riesgo

Por ello, se deben establecer objetivos de tratamiento integral (Tabla III).

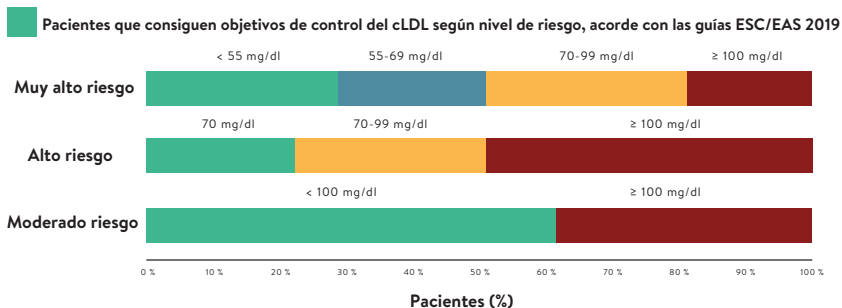
CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

¿Se alcanzan los objetivos de cLDL en la práctica clínica?

Los estudios en vida real muestran que menos del 30 % de los pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo alcanzan los objetivos de cLDL establecidos por las guías europeas, a pesar de recibir terapia hipolipemiante (en muchos casos con estatina de alta intensidad).

Figura 13. Distribución de niveles cLDL y consecución de los objetivos de cLDL recomendados por las guías europeas ESC/EAS 2019 en vida real en población atendida en consultas de cardiología y medicina interna que está bajo terapia con estatinas de alta intensidad, distribuidos según categoría de riesgo cardiovascular.



Adaptada de Barrios y cols.¹¹.

Tabla III. Dianas terapéuticas y objetivos a alcanzar en la prevención de ECVA.

Tabaco	No exponerse al tabaco en ninguna de sus formas
Nutrición	Dieta saludable con bajo contenido en grasas saturadas y rica en productos integrales, verduras, fruta y pescado
Actividad física	3,5-7 h a la semana de actividad física moderadamente intensa o 30-60 min la mayoría de los días
Peso corporal	IMC 20-25, perímetro de la cintura < 94 cm (varones) o < 80 cm (mujeres)
Presión arterial	< 140/90 mmHg ^a
cLDL	Riesgo muy alto en prevención primaria o secundaria: - Régimen terapéutico para alcanzar una reducción ≥ 50 % del valor basal^b y un objetivo de cLDL < 55 mg/dl - Sin tratamiento actual de estatinas: probablemente se requiera un tratamiento hipolipemiente de alta intensidad - Con tratamiento actual hipolipemiente: se requiere un aumento de la intensidad del tratamiento Riesgo alto: - Régimen terapéutico para alcanzar una reducción ≥ 50 % de valor basal^b y un objetivo de cLDL < 70 mg/dl Riesgo moderado: - Objetivo < 100 mg/dl Riesgo bajo: - Objetivo < 116 mg/dl
Colesterol no HDL	Los objetivos son < 85, 100 y 130 mg/dl para personas con riesgos muy alto, alto y moderado respectivamente
Apo B	Los objetivos secundarios son < 65, 80 y 100 mg/dl para personas con riesgo muy alto, alto y moderado respectivamente
Triglicéridos	No hay un objetivo, pero que sea < 150 mg/dl indica menor riesgo; los valores más altos indican que se debe buscar otros factores de riesgo ^c
Diabetes	HbA _{1c} : < 7 % (< 53 mmol/mol)

apo: apolipoproteína. **cHDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. **cLDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. **HbA1c:** glucohemoglobina. **ICM:** índice de masa corporal.

^aSe recomiendan objetivos terapéuticos más bajos ($\leq 120/80$ mmHg) en la mayoría de los pacientes hipertensos tratados, siempre que el tratamiento se tolere bien.

^bEl término “cLDL basal” se refiere a la concentración de una persona que no toma medicación hipolipemiente alguna o al correspondiente valor basal extrapolado en caso de tomar medicación.

^cEn pacientes con hipertrigliceridemia (> 200 mg/dl) y RCV elevado, las estatinas son la terapia de primera línea, debiéndose considerar asociar fibrato (fenofibrato o bezafibrato) o icosapento de etilo, si el paciente está en objetivo de cLDL.

Tomada de Mach y cols.⁵.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

3.2. Lo segundo: tener claro cuál es el objetivo de cLDL (Tabla IV)

Como se ha detallado en el Capítulo 2, para establecer el objetivo de cLDL debemos evaluar el riesgo cardiovascular global del paciente mediante la consideración de la presencia de condiciones que implican muy alto riesgo. Ante la ausencia de estas, se debe estratificar el riesgo empleando las escalas SCORE o SCORE 2-OP, refinadas con modificadores de riesgo (fundamentalmente, lipoproteína A y cuantificación de carga de placa aterosclerótica subclínica, en caso de estar disponible).

Tabla IV. Objetivo de cLDL según categoría de riesgo cardiovascular global.

Categoría de riesgo	Criterios de Categorías de Riesgo Cardiovascular	Recomendación sobre objetivos terapéuticos de LDLc	Evidencia	
			Clase	Nivel
EXTREMO	* Enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) con 2º evento en 2 años tomando estatina a dosis máxima	cLDL <40 mg/dl	IIb	B
MUY ALTO	* Evidencia clínica o por imagen de ECVA (incluyendo SCA previo, angina estable, revascularización coronaria, Ictus/AIT, EAP).	cLDL < 55 mg/dl (y reducción ≥50% del valor basal)	I (Prevención secundaria)	A
	* Diabetes Mellitus (DM) con daño en órganos diana, o al menos 3 factores de riesgo mayores, o DM tipo 1 de inicio precoz y larga duración (≥20 años).		I (Prevención primaria con HF)	C
	* Enfermedad Renal Crónica (ERC) grave (TFGe < 30 ml/min/1.73 m²). * Hipercolesterolemia Familiar (HF) con ECVA u otro factor de riesgo mayor. * Estimación SCORE ≥ 10% (o SCORE 2-OP de muy alto riesgo).		IIa (Prevención primaria sin HF)	C

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV. Objetivo de cLDL según categoría de riesgo cardiovascular global.

Categoría de riesgo	Criterios de Categorías de Riesgo Cardiovascular	Recomendación sobre objetivos terapéuticos de LDLc	Evidencia	
			Clase	Nivel
ALTO	* Factores de riesgo aislados muy elevados: colesterol total > 310 mg/dl, cLDL > 190 mg/dl, o presión arterial (PA) ≥ 180/110 mmHg. * Pacientes con HF sin otros factores de riesgo mayores. * Pacientes con DM sin daño en órganos diana, DM de duración ≥ 10 años, u otro factor de riesgo adicional. * ERC moderada (TFGe 30-59 ml/min/1.73 m²). * Estimación SCORE ≥ 5% y < 10% (o SCORE 2-OP de alto riesgo).	cLDL <70 mg/dl (y reducción ≥ 50 % del valor basal)	I	A
Moderado	* Pacientes jóvenes con DM (DM1 < 35 años; DM2 < 50 años) de duración < 10 años, sin otros factores de riesgo. * Estimación SCORE ≥ 1% y < 5%.	cLDL < 100 mg/dl	IIa	A
Bajo	* Estimación SCORE < 1%.	Considerar cLDL < 116 mg/dl	IIb	A

Adaptada de Mach y cols.⁵.

3.3. ¿Qué estrategia emplear para alcanzar el objetivo de cLDL?

Una vez establecido el objetivo de cLDL, hay que considerar el cLDL basal para indicar la estrategia inicial a seguir: modificaciones del estilo de vida aisladas o combinadas, de entrada, con terapia farmacológica hipolipemiente (Tabla V).

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

Tabla V. Estrategias de intervención en función del RCV global y el cLDL basal sin tratamiento.

	Riesgo	Niveles de LDL (mg/dl) sin terapia hipolipemiente					
		< 55	55-69	70 a 99	100 a 115	116-189	> 190
Prevención primaria	Bajo	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida y fármacos
	Medio	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida y fármacos
	Alto	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos
	Muy alto	Estilo de vida	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos
Prevención secundaria	Muy alto	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos

En verde, aquellas situaciones en las que está indicado el empleo de modificaciones de estilo de vida; en amarillo, aquellas situaciones en las que se debe considerar inicio de terapia farmacológica hipolipemiente asociada a las modificaciones de estilo de vida; en rojo, situaciones en las que se debe iniciar terapia farmacológica hipolipemiente de entrada, concomitante a la intervención en estilo de vida.

Adaptada de Mach y cols.⁵

3.4. ¿Qué fármaco/s emplear cuando es necesaria terapia farmacológica?

Una vez que se considera (sombreado en amarillo en la Tabla V) o está claramente indicado (sombreado en rojo en la Tabla V) el empleo de fármacos, se debe calcular el porcentaje de reducción del cLDL basal que es necesario para alcanzar el objetivo de cLDL (determinado por la categoría de riesgo). El porcentaje necesario de reducción del cLDL determina qué terapia farmacológica hipolipemiente se debe instaurar, según la reducción del cLDL asociada a cada modalidad farmacológica (Figura 11 y Tabla VI).

En aquellos casos en los que se requiera de entrada una reducción $\geq 50\%$ (todos los casos de alto y muy alto riesgo; y aquellos de moderado y bajo riesgo con cLDL basal muy elevado) es preciso instaurar de inicio terapia hipolipemiente de alta intensidad (siendo generalmente necesaria la terapia combinada).

Tabla VI. Recomendaciones para el manejo de la terapia hipolipemiente en la práctica clínica.

SCORE		Valoración de riesgos				
		Enfermedad renal Albuminuria	Enfermedad vascular aterosclerótica	Hipercolesterolemia familiar	Diabetes mellitus	Lp (a)
Placa		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo extremo
Objetivo	LDL no HDL Apo B	Tratamiento				
Recomendaciones (aproximación inicial) Dieta y cambio estilo de vida	<116	<116	<100 130 110	<70 100 80	<55 85 65	<40 70 50
	LDC-c basal → <116	↓ LDL-c basal →	LDC-c basal →	↓ LDL-c basal →	LDC-c basal →	LDC-c basal →
	116-140	100-130 130-160	>70-100 100-130	>55 y <100 >100-155	>40 y <80 >80-120	↓ LDL-c basal →
	>140	>160	130-160	>160	155-190 >190	120-170 >170
Revisión		8-12 semanas		6-8 semanas		4-6 semanas

Reducción LDL-c con diferentes tratamientos hipolipemiantes											
		20-25 %	26-39 %	40-49 %	50-59 %	60-69 %	70-79 %	80 %	80-85 %	85 %	> 85 %
Tolera estatinas	EBI EZE EZE + AB Nutracéuticos	EBI EZE EBI + AB	EMI EBI + EZE EBI + AB	EM-AB EMI + EZE EMI + AB	EAI ± EZE	EAI* + EZE EAI* + EZE + AB	EAI + incli- sirán	EAI* + EZE + inclisrán	EAI + iPCSK9	EAI* + EZE + iPCSK9	EAI* + EZE + iPCSK9 / inclisrán + AB
No tolera estatinas				EZE + AB	Inclisrán	iPCSK9 EZE + inclisrán	EZE + iPCSK9		EZE + iPCSK9		

Si el paciente ya estaba tomando estatinas, elegir 1 o 2 escalones siguientes, en función de la intensidad de la misma

Valorar iniciar icosapento de etilo en pacientes con EVA, tratamiento con estatinas y/o con otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas. LDL-c 40-100 mg/dl y TG 150-499 mg/dl

EA: estatina de alta intensidad; **EMI:** estatina de moderada intensidad²; **EBI:** estatina de baja intensidad³; **AB:** ácido bempedoico.

EZE: ezetimiba. **iPCSK9:** inhibidores de la proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9.

Nutracéuticos: hace referencia a alimentos funcionales con efecto hipolipemiente con evidencia científica (esteroles y estanoles vegetales, levadura roja de arroz, berberina, bergamota, fibra soluble).

^{1/2}EAI (reducción cLDL de ≥50 %): rosuvastatina 10-40 mg y atorvastatina 40-80 mg. ³EMI (reducción cLDL de 30-50 %): rosuvastatina 5-10 mg; atorvastatina 10-20 mg; simvastatina 20-40 mg; pravastatina 40-80 mg; lovastatina 40 mg; fluvastatina XL 80 mg; pitavastatina 2-4 mg. ³EBI (reducción cLDL de <30 %): simvastatina 10 mg; pravastatina 10-20 mg; lovastatina 20 mg; fluvastatina 20-40 mg; pitavastatina 1 mg.

En pacientes con riesgo bajo-moderado, esperar 3 meses antes de iniciar medicación. En pacientes con riesgo alto-muy alto-extremo, iniciar directamente medicación.

Adaptada de Vivas y cols.¹².

Si el paciente ya estaba tomando estatinas, elegir 1 o 2 escalones siguientes, en función de la intensidad de la misma

/alor iniciar icosapento de etilo en pacientes con EVA, tratamiento con estatinas y/o con otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas. LDL-c 40-100 mg/dl y TG 150-499 mg/dl

EA1: estatina de alta intensidad¹. **EMI:** estatina de moderada intensidad². **EBI:** estatina de baja intensidad³. **AB:** ácido bempedoico.
EZE: ezetimiba. **IPCSK9:** inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9.

Nutraceuticos: hace referencia a alimentos funcionales con efecto hipolipemiante con evidencia cientifica (esteroles y estanoles vegetales, levadura roja de arroz, berberina, bergamota, fibra soluble).

vegetales, leadura roja de alno, benzoina, bergamota, mirra soluble).
¹/EAI (reducción cLDL de ≥ 50 %): rosuvastatina 10-40 mg y atorvastatina 40-80 mg. ²EMI (reducción cLDL de 30-50 %): rosuvastatina 5-10 mg; atorvastatina 10-20 mg; simvastatina 20-40 mg; pravastatina 40-80 mg; lovastatina 40 mg; fluvastatina XL 80 mg; pitavastatina 2-4 mg. ³EBI (reducción cLDL de <30 %): simvastatina 10 mg; pravastatina 10-20 mg; lovastatina 20 mg; fluvastatina 20-40 mg; pitavastatina 1 mg.

En pacientes con riesgo bajo-moderado, esperar 3 meses antes de iniciar medicación. En pacientes con riesgo alto-muy alto-extremo, iniciar directamente medicación.

Adaptada de Vivas y cols.¹²

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

3.4.1. ¿Qué estatina emplear?

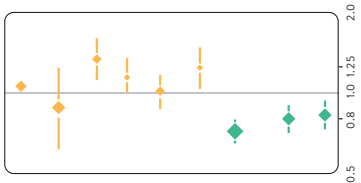
El primer fármaco a emplear es la estatina, salvo contraindicación (situación rara) o intolerancia (situación poco frecuente). La estatina a emplear dependerá del porcentaje necesario de reducción del cLDL basal (Figura 9).

¿Qué hacer en caso de que el paciente no tolere las estatinas?

Los estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo han demostrado muy claramente que la intolerancia verdadera a las estatinas es rara (Figura 14). No obstante, está muy extendida la preocupación por síntomas musculares que condicionan “intolerancia” a las estatinas, destacando la existencia de un importante efecto nocebo asociado a su uso. Dada la amplia sobreestimación de la intolerancia a estatinas, es fundamental una evaluación cuidadosa de los pacientes con supuesta intolerancia para reducir el riesgo de una suspensión innecesaria o del mantenimiento de un tratamiento hipolipemiente subóptimo. De hecho, la inmensa mayoría de estos casos se puede manejar prescribiendo alguna pauta terapéutica con estatinas: cambiando el tipo de estatina y/o reduciendo la dosis. Si a pesar de este manejo persiste la intolerancia a estatinas (que está asociada a la edad, el sexo femenino, la obesidad, los antiarrítmicos, el hipotiroidismo, la obesidad y las dosis elevadas de estatinas) se debe instaurar terapia con ezetimibe y/o ácido bempedoico, pudiéndose valorar el empleo de nutracéuticos.

Figura 14. Resultados de seguridad y eficacia de las estatinas en prevención primaria procedentes de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. Se aprecia un claro efecto protector de eventos y muerte cardiovascular y un leve riesgo de hipertransaminasemia (transitoria), deterioro de la función renal (transitorio) y condiciones oculares (como cataratas), con resultados prácticamente neutros respecto a la aparición de síntomas musculares.

Resultado	n.º de estudios	n.º de eventos/Total Grupo estatina	Grupo control	Odds Ratio (95% CI)	Diferencia absoluta de riesgo (95% CI)	Prueba de efecto (p valor)	I ² (%) (95% CI)	Test Q (p valor)
Síntomas musculares	21	3459/36026	2785/29278	1,06 (1,01 a 1,13)	15 (1 a 29)	0,030	1 (0 a 47)	0,45
Enfermedades musculares	25	70/46746	55/38994	0,88 (0,62 a 1,24)	0 (<1 a 1)	0,461	0 (0 a 0)	0,99
Hipertransaminasemia	21	406/31305	217/23498	1,33 (1,12 a 1,58)	8 (3 a 14)	0,001	0 (0 a 23)	0,84
Insuficiencia renal	8	597/16858	520/15143	1,14 (1,01 a 1,28)	12 (1 a 24)	0,037	0 (0 a 23)	0,89
Diabetes mellitus	9	1190/29318	1161/29311	1,01 (0,88 a 1,16)	1 (-10 a 13)	0,882	50 (0 a 77)	0,04
Condiciones oculares	6	321/15282	234/10046	1,23 (1,04 a 1,47)	14 (2 a 29)	0,019	0 (0 a 36)	0,85
Infarto de miocardio	22	996/50093	1316/45055	0,72 (0,66 a 0,78)	-19 (-23 a -15)	< 0,001	33 (0 a 60)	0,07
Ictus	17	634/39340	786/39133	0,80 (0,72 a 0,89)	-9 (-12 a -5)	< 0,001	20 (0 a 55)	0,22
Muerte cardiovascular	22	836/51005	979/44954	0,83 (0,76-0,91)	-8 (-12 a -4)	< 0,001	27 (0 a 57)	0,12



Adaptada de Cai y cols.¹³.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

3.4.2. ¿Cuándo y cómo se debe escalar la terapia hipolipemiente?

Cuando no se alcanza el objetivo de cLDL con la terapia hipolipemiente oral, lo primero es revisar y reforzar la adherencia farmacológica del paciente. Si a pesar de ello no se consigue alcanzar el objetivo de cLDL, se debe escalar la terapia hipolipemiente de la siguiente manera:

- » Si el paciente está con estatina de alta intensidad (o estatina a la dosis máxima tolerada), se debe iniciar terapia combinada oral asociando ezetimiba (una alternativa podría ser asociar ácido bempedoico; o incluso considerar triple terapia oral con estatina de alta intensidad, ezetimiba y ácido bempedoico).
- » Si el paciente está con terapia de combinación oral con estatina de alta intensidad y ezetimiba ($\pm$ ácido bempedoico), se debe asociar terapia parenteral (con iPCSK9 o inclisiran) en el caso de pacientes con riesgo muy alto o extremo, especialmente en prevención secundaria.
- » Si el paciente no tolera estatinas, la base del tratamiento farmacológico oral debe ser ezetimiba y/o ácido bempedoico; en caso de no alcanzar el objetivo de cLDL, se debe escalar a opciones parenterales.

3.4.3. ¿Qué hacer en caso de niveles elevados de lipoproteína (a)?

En la actualidad no se dispone de terapia farmacológica aprobada para reducir específicamente la lipoproteína (a) (el único grupo que ha demostrado cierta reducción son los iPCSK9). Por ello, ante niveles elevados del Lp(a) se recomienda intensificar el tratamiento sobre el cLDL para contrarrestar el efecto de la Lp(a) elevada. Así, el objetivo prioritario es alcanzar un objetivo de cLDL más riguroso, ya que se ha establecido considerando los niveles de Lp(a) (Véase el Capítulo 2). Adicionalmente, en caso de cifras muy elevadas de Lp(a), se podría considerar asociar terapia preventiva con aspirina a dosis bajas.

PUNTOS CLAVE

1. El principal objetivo de control lipídico para prevenir la enfermedad arteriosclerótica y sus complicaciones es el **cLDL**. De hecho, estudios genéticos, observacionales y de intervención demuestran que el cLDL **“cuanto más bajo, mejor”, “cuanto antes bajo, mejor”** y **“cuanto más tiempo bajo, mejor”**, basándose en la asociación directa entre el grado de exposición acumulada a cLDL y el desarrollo de ECVA a lo largo de la vida.
2. No hay un límite inferior para los niveles de cLDL en protección cardiovascular; la reducción del cLDL por debajo de los objetivos recomendados en la actualidad puede proporcionar un beneficio clínico adicional.
3. Existen sólidas evidencias del papel esencial de las **estatinas** en el control del cLDL y, lo que es más importante, en la prevención de la aterosclerosis y sus complicaciones. De hecho, son la primera herramienta farmacológica que debe emplearse por su alta eficacia y su seguridad tanto en prevención primaria como en prevención secundaria.
4. Cuando las estatinas no alcanzan el objetivo de cLDL, se debe emplear terapia de combinación, asociando otros fármacos con mecanismo de acción complementario: ezetimiba y/o ácido bempedoico como opciones orales; y/o iPCSK9 o inclisiran como opciones subcutáneas (con administración quincenal, mensual o incluso semestral).
5. Aunque no es frecuente la intolerancia a estatinas, cuando esta aparece se deben emplear los fármacos hipolipemiantes alternativos arriba indicados.
6. A pesar del amplio y eficaz arsenal terapéutico disponible para el control lipídico, en la actualidad el **grado de consecución del objetivo de cLDL** es francamente **deficiente**, especialmente en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular (siendo estos los que precisan y más se benefician de un óptimo control).

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

- 7.** Por ello, es imprescindible mejorar el abordaje del control lipídico, considerando instaurar **terapia hipolipemiente combinada** (de alta intensidad) de forma **precoz** y reforzar su adherencia.
- 8.** Adicionalmente, las modificaciones en el estilo de vida pueden contribuir al control del perfil lipídico y prevenir la aterosclerosis, especialmente la adherencia a la dieta mediterránea.
- 9.** El papel de los suplementos de levadura roja de arroz debe regularse, puesto que, aunque presentan eficacia en la reducción del cLDL, los diferentes preparados presentan alta variabilidad en la potencia hipolipemiente y no están exentos de potenciales efectos adversos.
- 10.** En los pacientes con hipertrigliceridemia y RCV elevado, la estatina es la terapia farmacológica de primera línea recomendada para reducir el riesgo de eventos. Si el paciente está en objetivo de cLDL, debe considerarse asociar fibrato o icosapento de etilo.
- 11.** En pacientes con **niveles elevados de Lp(a)**, dada la ausencia actual de terapia farmacológica aprobada para reducirla específicamente, se recomienda centrar el esfuerzo terapéutico del control lipídico en alcanzar un objetivo de cLDL más bajo (establecido considerando los niveles de Lp[a]). En caso de cifras muy elevadas, además de intensificar la terapia hipolipemiente para contrarrestar el efecto de la Lp(a) elevada, incluso se podría considerar asociar terapia preventiva con aspirina a dosis bajas.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Dai H, Much AA, Maor E, Asher E, Younis A, Xu Y, et al. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990-2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(1):50-60. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa076.
2. Brotons C, Camafort M, Castellanos MDM, Clarà A, Cortés O, Díaz Rodríguez Á, et al. Comentario del CEIPV a las nuevas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2021. *Rev Esp Salud Publica*. 2022;96:e202203027.
3. Pirámide de la dieta mediterránea: un estilo de vida actual [Internet]. Fundación Dieta Mediterránea; 2010. Disponible en: https://dietamediterranea.com/piramidedm/piramide_CASTELLANO.pdf
4. Pérez-Martínez P, Ros E, Pedro-Botet J, Civeira F, Pascual V, Garcés C, et al. Functional foods and nutraceuticals in the treatment of hypercholesterolemia: Statement of the Spanish Society of Arteriosclerosis 2023. *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35(5):248-61. DOI: 10.1016/j.arteri.2023.02.002.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
6. Badimón JJ, Santos-Gallego CG, Badimón L. Importancia del colesterol HDL en la aterosclerosis. ¿De dónde venimos: ¿hacia dónde vamos? *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(S2):20-35. DOI: 10.1016/S0300-8932(10)70150-0.
7. Ray KK, Ference BA, Séverin T, Blom D, Nicholls SJ, Shiba MH, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart*. 2022;17(1):75. DOI: 10.5334/gh.1154.
8. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
9. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):757-69. DOI: 10.1038/s41569-018-0098-5.
10. López-Sendón J, Castro A, Dalmáu R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. *Rev Esp Cardiol*. 2017;17(SA):10-5. DOI: 10.1016/S1131-3587(19)30011-1.
11. Barrios V, Pínto X, Escobar C, Varona JF, Gámez JM. Real-World Attainment of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease Treated with High-Intensity Statins: The TERESA Study. *J Clin Med*. 2023;12(9):3187. DOI: 10.3390/jcm12093187.
12. 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 EC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N. *CardioClinics*. 2024;59(4):310-21. DOI: 10.1016/j.rccl.2024.06.00
13. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021;374:n1537. DOI: 10.1136/bmj.n1537.

CONTROL LIPÍDICO: ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PLACA DE ATEROMA

Cómo prevenir su aparición, desarrollo y complicaciones

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(12):1518-29. DOI: 10.1093/aje/kwp282.
- 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(25):2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-85. DOI: 10.1161/01.cir.99.6.779.
- Fleming P, Godwin M. Lifestyle interventions in primary care: systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2008;54(12):1706-13.
- Gil-Núñez A, Masjuan J, Montaner J, Castellanos M, Segura T, Cardona P, et al. Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) en la prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con ictus isquémico: Documento de consenso y aplicaciones prácticas *Neurología*. 2022;37(2):136-50. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.11.006.
- Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Tormo MJ, Sánchez MJ, Rodríguez L, Quirós JR, et al. Major dietary patterns and risk of coronary heart disease in middle-aged persons from a Mediterranean country: the EPIC-Spain cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(3):192-9. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.06.004.
- Lopez-Miranda J. Eficacia, beneficio y seguridad de inclisiran. *Clin Investig Arterioscl*. 2024;36(S1):S24-S30. DOI: 10.1016/j.arteri.2024.07.003.
- Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011;124(9):841-51.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.04.024.
- Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco JF, Pérez Martínez P, Delgado Lista J, Domenech M, et al. Document of recommendations of the SEA 2018. Lifestyle in cardiovascular prevention. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(6):280-310. DOI: 10.1016/j.arteri.2018.06.005.
- Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):929-35. DOI: 10.1001/archinte.165.8.929.

Le ofrecemos como contenido adicional un podcast en el que los autores hacen una valoración de los principales puntos tratados en este material de manera breve y sencilla. Escúchelo en el siguiente enlace:

https://allvoices.es/audio/control_lipido/



ALTER MÉDICA