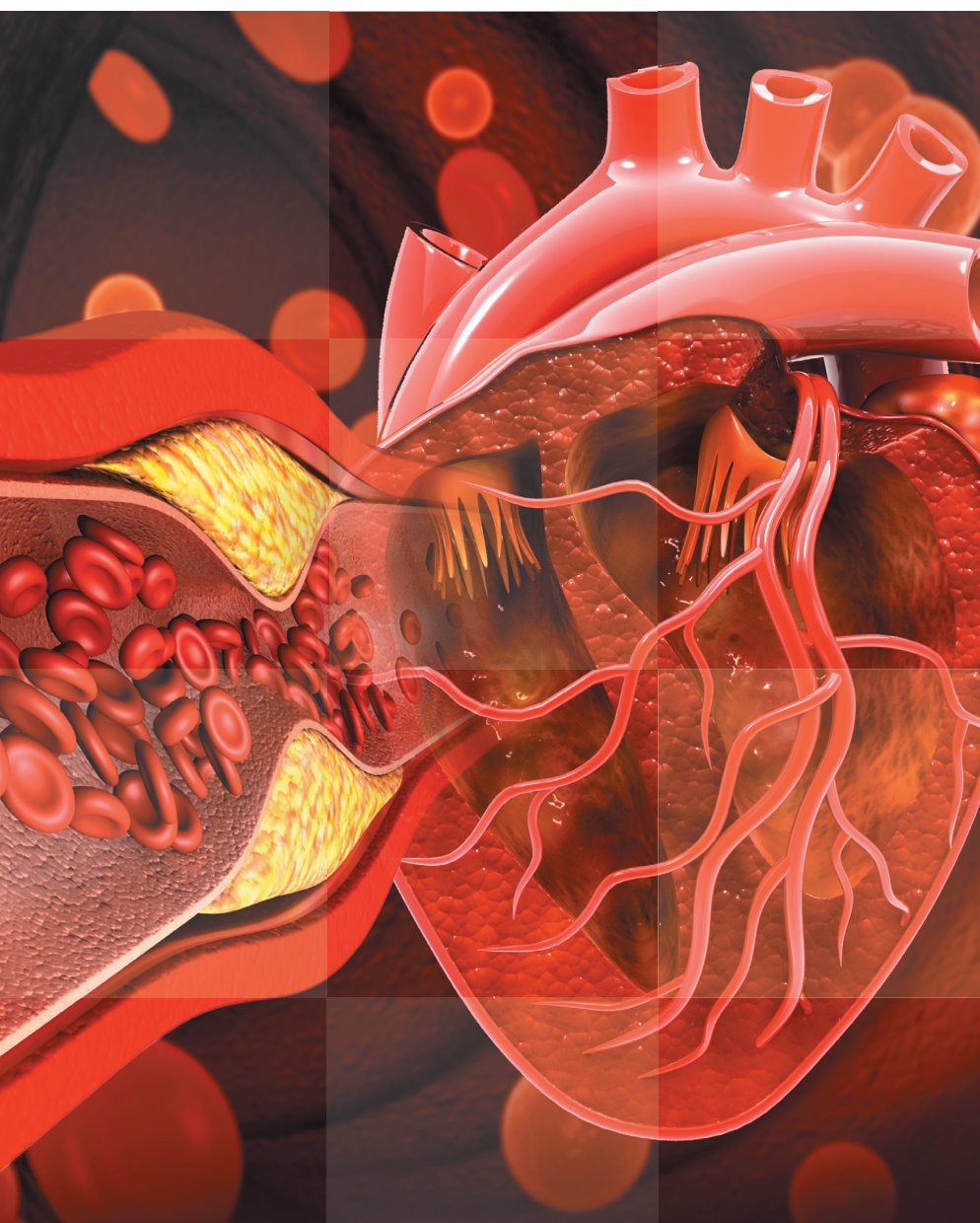
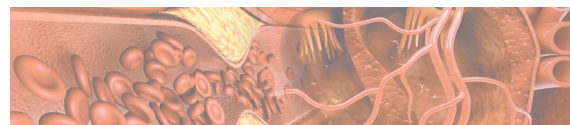


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**



Revisión del manejo de la dislipemia en el paciente con diabetes

Coordinador:

Enrique Carretero Anibarro

Autores:

María José Castillo Moraga

Angélica Laurin

Ignacio Morón Merchante

Jose Luis Pardo Franco



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

Coeditores de la revista:

Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité editorial:

Carlos Hernández Teixidó
Martín Montero Gumucio
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité honorífico:

Sara Artola Menéndez
Josep Franch-Nadal
Francisco Javier García Soidán
Javier Díez Espino
Joan Barrot de la Puente

Web redGDPS:

www.redgdps.org

ISSN: 2013-7923

© 2026: De los autores.

© de la edición 2026: Fundación redGDPS

© de la imagen de la portada: Rasi Bhadramani - istockphoto.com

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

Actividad patrocinada exclusivamente por Daiichi Sankyo. La compañía no ha influido en el contenido del programa de la actividad y desarrollo de esta iniciativa.

Material dirigido a profesional sanitario. Para mayor información lea atentamente el Manual de Usuario. ADC-120749 v1.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail diabetespractica@redgdps.org.

SUMARIO

Dislipemia y diabetes mellitus: Relevancia clínica y repercusión para el sistema sanitario	1
Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes: Guías y escalas de uso	5
Nueva terapia oral en el manejo de los lípidos: Ácido bempedoico	11
Estrategias integrales para el manejo de la dislipemia en pacientes con diabetes en Atención Primaria	20

Dislipemia y diabetes mellitus: Relevancia clínica y repercusión para el sistema sanitario

María José Castillo Moraga

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Barrio Bajo, Sanlúcar de Barrameda (Cádiz)

RESUMEN

La dislipemia asociada a la diabetes mellitus (DM) constituye uno de los principales determinantes del riesgo cardiovascular residual y genera una importante carga asistencial. Según la presente revisión narrativa basada en las guías europeas y la literatura científica más reciente, más del 60 % de los pacientes con DM presentan alteraciones del metabolismo lipídico caracterizado por hipertrigliceridemia, descenso del colesterol unido a HDL (c-HDL) y predominio de partículas LDL pequeñas y densas. Este perfil aterogénico se asocia a mayor incidencia de eventos cardiovasculares, hospitalizaciones y costes sanitarios directos e indirectos. El control intensivo del perfil lipídico constituye personas con DM una intervención coste-efectiva, siendo el papel de Atención Primaria clave en la detección precoz, la estratificación del riesgo y la intensificación terapéutica.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, dislipemia diabética, riesgo cardiovascular, colesterol-LDL, prevención cardiovascular, Atención Primaria.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de morbimortalidad en personas con diabetes mellitus (DM)¹. En este contexto, la dislipemia diabética constituye un factor determinante del riesgo residual para padecer un evento cardiovascular incluso cuando el control glucémico es adecuado.

Las guías europeas de enfermedad cardiovascular en DM recomiendan considerar a la mayoría de pacientes que la presentan como de riesgo alto o muy alto¹. La actualización ESC/EAS 2025 sobre manejo de las dislipemias² refuerza la necesidad de alcanzar objetivos estrictos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) mediante un abordaje terapéutico intensivo y precoz.

El patrón típico de la dislipemia diabética incluye hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y exceso de partículas c-LDL pequeñas y densas, con el consiguiente aumento del número total de partículas aterogénicas (ApoB)³. Es por ello que la consideración aislada del valor de c-LDL puede infraestimar el riesgo vascular real en personas con DM.

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISLIPEMIA EN LAS PERSONAS CON DM

La dislipemia constituye una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en la DM. Se estima que aproximadamente dos de cada tres personas con DM presentan algún tipo de alteración lipídica clínicamente relevante¹. Esta elevada prevalencia convierte el control del perfil lipídico en un objetivo prioritario dentro de la prevención cardiorrenal y metabólica.

Desde el punto de vista epidemiológico, la dislipemia diabética no es un fenómeno homogéneo, sino que su frecuencia e intensidad varían según el perfil clínico del paciente. Diversos factores se asocian a mayor probabilidad de alteración lipídica:

- Mayor duración de la DM.
- Presencia de obesidad abdominal y síndrome metabólico.
- Enfermedad renal crónica.
- Mal control glucémico.
- Edad avanzada.
- Sedentarismo.

El mecanismo fisiopatológico subyacente se relaciona fundamentalmente con la insulinorresistencia, que incrementa la producción hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) y favorece la formación de partículas LDL pequeñas y densas⁴. Este perfil aterogénico puede coexistir con cifras de c-LDL aparentemente moderadas, lo que dificulta la identificación del riesgo real si no se consideran otros marcadores como el colesterol no-HDL o la ApoB^{3,4}.

A nivel poblacional, los datos del IDF Diabetes Atlas confirman el incremento sostenido de la prevalencia de diabetes a nivel mundial, lo que implica un aumento paralelo de la carga de dislipemia asociada⁵. En Europa, y particularmente en España, la enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de mortalidad en personas con DM⁶.

Un aspecto especialmente relevante desde la perspectiva de Atención Primaria es la baja tasa de consecución de objetivos lipídicos en práctica clínica real. Estudios europeos recientes muestran que un porcentaje significativo de pacientes con riesgo alto o muy alto no alcanza las cifras recomendadas de c-LDL^{7,8}. Este fenómeno se asocia a múltiples factores:

- Inercia terapéutica.
- Infrautilización de terapias hipolipemiantes combinadas.
- Problemas de adherencia.
- Percepción insuficiente del riesgo residual.

En consecuencia, la elevada prevalencia de dislipemia en DM no solo representa un problema clínico, sino también un desafío organizativo y de eficiencia del sistema sanitario. La identificación precoz y la intensificación terapéutica estructurada desde Atención Primaria son elementos clave para modificar esta tendencia.

FISIOPATOLOGÍA: MÁS ALLÁ DEL C-LDL

La insulinorresistencia presente en la mayoría de personas con DM2 favorece el aumento TRL, generando remanentes altamente aterogénicos⁴.

La reducción del c-LDL se asocia de forma proporcional con la disminución del riesgo cardiovascular⁸. Sin embargo, incluso en personas con c-LDL adecuadamente controlado, puede persistir riesgo residual para presentar un evento vascular relacionado con ciertos factores^{9,10}:

- Colesterol no-HDL elevado: engloba el colesterol unido a LDL, VLDL, IDL y remanentes de quilomicrones.
- ApoB aumentada.
- Elevación persistente de triglicéridos.
- Lipoproteína (a) elevada.

Es por ello que la determinación de un perfil lipídico completo incluyendo estos parámetros va a permitir una estimación más precisa del riesgo real del paciente con DM. La determinación de lipoproteína(a) al menos una vez en la vida adulta está respaldada por consenso europeo¹¹.

IMPACTO EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD VASCULAR

El concepto de enfermedad vascular en la DM2 abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas, tanto ateroscleróticas como no ateroscleróticas. Entre las primeras se incluyen la enfermedad coronaria, el ictus isquémico y la enfermedad arterial de miembros inferiores; entre las segundas destacan la

Tabla 1. Perfil lipídico característico en DM2.

Alteración	Mecanismo	Relevancia clínica
LDL pequeñas y densas	Mayor penetración arterial	Alto potencial aterogénico
Triglicéridos elevados	Exceso de TRL y remanentes	Riesgo residual
HDL bajo	Alteración de funcionalidad	Menor protección vascular
ApoB elevada	Mayor número de partículas	Mejor marcador de carga aterogénica

Fuente: Elaborada a partir de Marx¹ y Grundy³.

insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y otras formas de enfermedad miocárdica estructural asociadas a disfunción metabólica¹.

Las guías europeas subrayan que la enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte en las personas con DM, con un riesgo aproximadamente dos veces superior al de la población sin diabetes¹. Además, la coexistencia de dislipemia aterogénica amplifica este riesgo mediante el incremento sostenido de partículas ApoB-positivas, lipoproteínas remanentes y LDL pequeñas y densas^{3,5}.

La enfermedad coronaria es la complicación macrovascular más frecuente en DM. La reducción del LDL-colesterol se asocia de forma lineal y proporcional con la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), incluyendo infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular¹⁰. Este beneficio se mantiene incluso en rangos bajos de LDL, reforzando el principio de “cuanto más bajo, mejor” en pacientes de alto y muy alto riesgo⁸.

En el caso de la enfermedad arterial periférica, la diabetes se asocia a mayor progresión aterosclerótica y peor pronóstico, con incremento de riesgo de amputación y eventos cardiovasculares sistémicos¹. Asimismo, el ictus isquémico presenta mayor incidencia y peor recuperación funcional en personas con DM⁶.

Más allá de la aterosclerosis clásica, la DM incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca independientemente de la presencia de enfermedad coronaria¹. La disfunción metabólica miocárdica, la inflamación crónica y la rigidez vascular contribuyen a este fenómeno. La fibrilación auricular también muestra mayor prevalencia en pacientes con DM, asociándose a peor pronóstico y mayor riesgo embólico⁶.

COSTES SANITARIOS Y SOCIALES ASOCIADOS

El impacto económico de la enfermedad vascular en personas con DM deriva principalmente del aumento de hospitalizaciones por síndrome coronario agudo, ictus e insuficiencia cardíaca, así como de la necesidad de un mayor número de procedimientos de revascularización coronaria y periférica⁶.

En España, la carga cardiovascular asociada a la DM representa una proporción sustancial del gasto sanitario directo, especialmente en pacientes con antecedentes de evento previo⁶. A ello se añaden costes indirectos relacionados con discapacidad, dependencia y pérdida de productividad laboral.

La intensificación adecuada del tratamiento hipolipemiente reduce de forma significativa los eventos cardiovasculares mayores¹⁰. El uso combinado de estatinas de alta intensidad con ezetimiba o inhibidores de PCSK9 permite alcanzar objetivos más estrictos de c-LDL y se asocia a reducción adicional del riesgo en pacientes de muy alto riesgo^{9,10}.

Ensayos recientes con inclisiran han demostrado reducciones sostenidas del c-LDL superiores al 50 %, con un esquema de administración semestral que favorece la adherencia terapéutica. Análisis exploratorios de los estudios ORION sugieren una reducción de eventos cardiovasculares mayores en poblaciones de alto riesgo¹².

Por su parte, el ácido bempedoico ha emergido como una alternativa especialmente relevante en pacientes con necesidad de reducción adicional de c-LDL o imposibilidad para tomar estatinas. El ensayo CLEAR Outcomes¹³, publicado en 2023, incluyó más de 13.000 pacientes con alto riesgo cardiovascular que no podían o no estaban dispuestos a tomar estatinas, demostrando una reducción significativa del objetivo primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria) junto con una reducción media del LDL-colesterol cercana al 20 %¹³. Análisis posteriores han confirmado la consistencia del beneficio en subgrupos con diabetes, donde el riesgo basal es particularmente elevado¹⁴.

Desde la perspectiva de Atención Primaria, el ácido bempedoico presenta varias ventajas estratégicas, como la administración oral diaria, lo que facilita su incorporación al tratamiento habitual; un perfil de seguridad favorable en pacientes con antecedentes de intolerancia muscular a estatinas y la posibilidad de combinación fija con ezetimiba, permitiendo reducciones adicionales del c-LDL en torno al 35-40 %¹³.

En un contexto de elevada prevalencia de DM2 y bajas tasas de consecución de objetivos lipídicos en práctica real, el ácido bempedoico representa, por lo tanto, una herramienta terapéutica valiosa en el primer nivel asistencial, especialmente en pacientes con intolerancia real o percibida a estatinas, donde la inercia terapéutica suele condicionar infratratamiento. En la última actualización de las guías ESC/EAS 2025, el ácido bempedoico se recomienda tanto en pacientes con estatinas, con o sin ezetimiba, que no alcanzan objetivos como en pacientes que no pueden tomar estatinas. Su uso racional puede contribuir a cerrar la brecha entre evidencia y práctica clínica.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA

La enfermedad vascular en la DM es multifactorial, su prevalencia es elevada e implica un alto impacto clínico y económico. La reducción intensiva del colesterol aterogénico constituye una de las intervenciones más coste-efectivas disponibles en prevención cardiovascular secundaria y primaria de alto riesgo.

La identificación precoz, la intensificación terapéutica estructurada y el seguimiento longitudinal son herramientas fundamentales para reducir la carga de morbimortalidad vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140.
2. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Catapano AL, et al. 2025 Focused Update of the ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359-4378.
3. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia in diabetes mellitus. *Circulation*. 2021;144(19):1508-1520.
4. Taskinen MR, Matikainen N, Björnson E, Söderlund S, Inkeri J, Hakkarainen A, et al. Contribution of intestinal triglyceride-rich lipoproteins to residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in individuals with type 2 diabetes on statin therapy. *Diabetologia*. 2023;66(12):2307-2319.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Update 2024.
6. Rodríguez-Padial L, Merino JL, García-García C, et al. Cardiovascular disease burden in Spain: current situation and future perspectives. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(5):412-422.
7. Ray KK, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, et al. Residual cardiovascular risk in patients with dyslipidaemia and diabetes. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(5):289-306.
8. Ference BA, Gormley M, Thomas A, et al. Association of LDL-cholesterol reduction with cardiovascular outcomes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2022;7(12):1273-1281.
9. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, et al. Clinical outcomes with intensive lipid lowering in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2022;387(23):2148-2157.
10. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97.
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):3925-3946.
12. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two-dose inclisiran and cardiovascular outcomes: pooled analysis of ORION-10 and ORION-11. *Eur Heart J*. 2023;44(2):129-138.
13. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-1364.
14. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(1):19-28.

Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes: Guías y escalas de uso

Angélica Laurin

Médica Familiar y Comunitaria, miembro del Grupo de Trabajo DMyN de SoCaMFyC y Coordinadora del GdT Cardiovascular SoCaMFyC

RESUMEN

La diabetes mellitus representa un factor determinante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, aunque el riesgo asociado no es homogéneo entre los pacientes. En la actualidad, la evaluación del riesgo cardiovascular ha evolucionado desde un enfoque basado exclusivamente en calculadoras hacia un modelo integral que combina la estratificación clínica, herramientas predictivas y factores modificadores del riesgo.

Este artículo revisa las principales estrategias para la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes, incluyendo modelos como SCORE2-Diabetes y PREVENT, analizando sus fortalezas, limitaciones y aplicabilidad clínica. Asimismo, se destaca la importancia de variables como la duración de la enfermedad, el control glucémico y la presencia de daño de órgano diana en la clasificación del riesgo.

Se concluye que la valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes debe realizarse mediante un enfoque multimodal e individualizado, en el que las calculadoras de riesgo actúan como herramientas complementarias dentro de un contexto clínico más amplio, permitiendo optimizar la toma de decisiones terapéuticas y mejorar el pronóstico cardiovascular.

Palabras clave: diabetes mellitus, riesgo cardiovascular, SCORE2-Diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye uno de los principales determinantes del riesgo cardiovascular (RCV) a nivel global, siendo responsable de un incremento significativo de la morbimortalidad por enfermedad aterosclerótica. Tradicionalmente, se ha considerado la diabetes como un equivalente de riesgo cardiovascular; sin embargo, la evidencia actual demuestra una notable heterogeneidad en el riesgo entre los pacientes con diabetes, lo que obliga a una evaluación más individualizada.

En los últimos años, las principales guías clínicas, incluyendo las de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la American Diabetes Association (ADA), han evolucionado desde un enfoque basado exclusivamente en calculadoras de riesgo hacia modelos que integran variables clínicas, daño de órgano diana y factores modificadores del riesgo.

El objetivo de esta revisión es analizar las principales herramientas de estimación del RCV en pacientes con diabetes, sus limitaciones y su aplicación práctica en el contexto actual.

ESTRATIFICACIÓN INICIAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIABETES

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diabetes y enfermedad cardiovascular (2023) proponen una clasificación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes que no depende exclusivamente de calculadoras, sino de las características clínicas, la duración de la enfermedad y la presencia de daño de órgano diana.

Se distinguen tres categorías principales:

- Riesgo muy alto: pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, daño de órgano diana (como enfermedad renal crónica, albuminuria o retinopatía), o con la presencia múltiples factores de riesgo cardiovascular. Asimismo se incluyen aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con un riesgo SCORE2-Diabetes $\geq 20\%$.
- Riesgo alto: pacientes con diabetes de larga evolución (≥ 10 años) asociados a al menos un factor de riesgo adicional, así como aquellos con un riesgo estimado SCORE2-Diabetes entre $10- < 20\%$.
- Riesgo moderado: pacientes jóvenes (habitualmente < 50 años) con corta duración de la enfermedad (< 10 años) y sin otros factores de riesgo cardiovascular así como aquellos con un riesgo estimado mediante SCORE2-Diabetes entre $5- < 10\%$.
- Riesgo bajo: pacientes con un riesgo estimado mediante SCORE2-Diabetes $< 5\%$. Situación poco frecuente en la práctica clínica.

En este contexto se consideran factores de riesgo cardiovascular clásicos en el SCORE 2-Diabetes: la edad, el sexo, la hipertensión arterial, la dislipemia, el tabaquismo y variables específicas de diabetes (hemoglobina glicosilada, filtrado glomerular y edad al diagnóstico).

No hay que olvidarse de que existen otros factores que actúan como modificadores del riesgo cardiovascular y que deben tenerse en cuenta para guiar la toma de decisiones clínicas, tales como una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, condiciones genéticas como hipercolesterolemia familiar, enfermedad renal crónica, sobrepeso u obesidad, antecedentes obstétricos (preeclampsia, diabetes gestacional o parto pretérmino), la menopausia precoz, enfermedades autoinmunes, síndrome de apnea obstructiva del sueño, factores psicosociales y sedentarismo, entre otros, que permiten refinar la estimación del riesgo.

Es importante destacar que el algoritmo SCORE2-Diabetes contempla la enfermedad renal únicamente a través de la eGFR, omitiendo la albuminuria en su ecuación. No obstante, la presencia de albuminuria debe considerarse un modificador de riesgo crítico: un paciente con una función renal (eGFR) normal según el score, pero con albuminuria persistente, debe ser reclasificado clínicamente hacia una categoría de riesgo superior (alto o muy alto riesgo)

Este enfoque refleja un cambio conceptual relevante, en muchos pacientes con diabetes, especialmente en aquellos con

daño orgánico diana o con larga evolución de la enfermedad no es necesario estimar el riesgo mediante calculadoras, ya que se consideran de alto o muy alto riesgo cardiovascular.

En la práctica clínica, la estratificación inicial basada en las características clínicas tiene prioridad sobre las calculadoras de riesgo en la mayoría de los pacientes con diabetes.

HERRAMIENTAS DE ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN DM2

A pesar de esta estratificación clínica, las calculadoras de riesgo siguen teniendo un papel complementario en determinados escenarios, especialmente en pacientes con riesgo intermedio o en fases iniciales de la enfermedad.

El manejo del riesgo cardiovascular (RCV) en la diabetes está en constante evolución. Actualmente, el debate se centra en los siguientes referentes:

A. El modelo SCORE2-Diabetes (SCORE2-DM)

Desarrollado por la Sociedad Europea de Cardiología, representa una evolución significativa en la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2 en prevención primaria al superar el enfoque tradicional que consideraba esta población como de alto riesgo de forma homogénea. Este algoritmo integra variables clásicas —edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol no-HDL— junto con factores específicos de la diabetes, como la duración de la enfermedad o el grado de control glucémico (HbA1c), e incorpora de forma indirecta y parcial el impacto de las complicaciones microvasculares a través del filtrado glomerular (sin incluir otras como albuminuria, retinopatía o neuropatía) permitiendo una estratificación del riesgo a 10 años de eventos cardiovasculares ateroscleróticos en personas entre 40 y 60 años.

Entre sus principales fortalezas destaca su capacidad para reflejar la marcada heterogeneidad pronóstica de la DM2, mejorar la discriminación del riesgo respecto a modelos generalistas y facilitar una toma de decisiones más ajustada en cuanto a la intensidad de las intervenciones preventivas, especialmente en el contexto actual de terapias con beneficio cardiovascular demostrado. Asimismo, su desarrollo a partir de cohortes contemporáneas europeas y su calibración regional han favorecido su adopción progresiva como herramienta de referencia en el ámbito europeo, tanto en la práctica clínica como en el desarrollo de recomendaciones.

Su utilidad principal se sitúa en pacientes sin lesión de órgano diana ni enfermedad cardiovascular establecida, especialmente en las fases iniciales o con riesgo intermedio.

Tabla 1. Variables incluidas en la calculadora SCORE2-Diabetes.

Variable
Región geográfica europea
Sexo
Edad
Edad al diagnóstico de la diabetes
Presión arterial sistólica
Colesterol total
Colesterol HDL
Hemoglobina glicada (HbA1c)
Filtrado glomerular estimado (eGFR)

Fuente: Adaptado de European Society of Cardiology (ESC). SCORE2-Diabetes risk prediction model, 2023.

Limitaciones del SCORE2-Diabetes

- Población y rango de edad:** el algoritmo está validado principalmente para personas de entre 40 y 60 años. En pacientes mayores de 70 años, el modelo puede ser menos preciso al no considerar adecuadamente el riesgo competitivo de muerte por causas no cardiovasculares. Además, no es aplicable a personas con diabetes tipo 1.
- Factores de riesgo omitidos:** la herramienta se limita a variables estándar (presión sistólica, colesterol no-HDL, HbA1c y función renal). Deja fuera factores determinantes como la albuminuria o el nivel socioeconómico.
- Complicaciones microvasculares:** aunque integra el filtrado glomerular, el score no tiene en cuenta la presencia de albuminuria, retinopatía o neuropatía diabética. Estas complicaciones ya indican un daño de órgano blanco que sitúa al paciente en un escalón de riesgo real superior al calculado numéricamente.
- Subestimación del riesgo acumulado en jóvenes:** el modelo calcula el riesgo cardiovascular a un plazo de 10 años, lo cual puede resultar no fiable en pacientes jóvenes (menores de 50 años). Aunque el porcentaje obtenido sea bajo debido a la edad, estos pacientes pueden presentar una carga de factores de riesgo elevada que comprometa seriamente su salud a largo plazo. En estos casos, el SCORE2-DM2

no refleja el riesgo vital o acumulado, lo que podría llevar a una infravaloración de la necesidad de intervenir de forma temprana y agresiva en sus hábitos de vida.

- Variabilidad étnica y geográfica:** al basarse en cohortes mayoritariamente europeas, su capacidad predictiva puede variar en otras poblaciones. La precisión del score disminuye al aplicarse a grupos étnicos con perfiles metabólicos distintos o en regiones con condiciones socioeconómicas muy diferentes a las de los países de validación.

Es el modelo más estricto en cuanto a estratificación. Clasifica a los pacientes con DM2 en tres categorías de riesgo según la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) establecida o daño de órgano diana (DOD):

- Riesgo muy alto:** pacientes con ECVA establecida o daño de órgano diana grave (filtrado glomerular < 45 ml/min o microalbuminuria persistente).
- Riesgo alto:** la mayoría de los pacientes con DM2 de >10 años de evolución sin daño de órgano diana grave.
- Riesgo moderado:** pacientes jóvenes (< 50 años) con DM2 de corta duración (< 10 años).

B. PREVENT (AHA 2023)

El modelo PREVENT (*Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTS*), desarrollado por la American Heart Association, es una herramienta reciente para la estimación del riesgo cardiovascular en prevención primaria que amplía el enfoque de los modelos tradicionales mediante la incorporación de variables más contemporáneas y una visión más integral del riesgo cardiometabólico. A diferencia de calculadoras previas, PREVENT no se limita a los factores clásicos, sino que integra tanto variables tradicionales —edad, sexo, presión arterial, perfil lipídico, tabaquismo y diabetes— como determinantes adicionales relevantes, incluyendo el índice de masa corporal y la función renal, evaluada mediante el filtrado glomerular estimado (eGFR). Este enfoque permite una estimación más global y adaptada al perfil actual de los pacientes, especialmente en contextos donde la obesidad y la enfermedad renal tienen un papel creciente en el riesgo cardiovascular.

Además, permite incorporar variables opcionales como:

- El cociente albúmina/creatinina (UACR).
- La hemoglobina glicosilada (HbA1c).
- Los índices sociales.

Permite estimar el riesgo a 10 y 30 años en adultos entre 30-79 años de distintos eventos cardiovasculares. Incluyendo

enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca y riesgo cardiovascular total.

Tabla 2. Variables incluidas en la calculadora PREVENT (AHA).

Tipos de variables	Variables incluidas
Variables básicas	Edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol total, colesterol HDL, diabetes, índice de masa corporal (IMC).
Tratamiento	Uso de medicación antihipertensiva, uso de estatinas.
Función renal	Filtrado glomerular estimado (eGFR).
Variables opcionales	Cociente albúmina/creatinina (UACR, albuminuria), hemoglobina glicada (HbA1c).
Factores sociales	Código postal / determinantes sociales de la salud.

Fuente: Adaptado del modelo PREVENT, American Heart Association (AHA), 2023.

Entre sus principales fortalezas destaca su desarrollo a partir de cohortes contemporáneas, su mayor capacidad para reflejar el riesgo cardiometabólico global y su alineación con un enfoque de medicina personalizada. No obstante, presenta limitaciones relevantes que debemos considerar:

1. No incluye la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura.
2. Puede infraestimar el riesgo en perfiles específicos, como pacientes jóvenes con alto riesgo relativo o individuos con carga genética significativa.
3. Tiene una mayor complejidad en su aplicación, al requerir más variables que los modelos clásicos, lo que puede dificultar su uso sistemático en la práctica clínica.
4. Posee una limitada validación externa y experiencia acumulada, dado su desarrollo reciente, en comparación con otros modelos más consolidados.
5. Como otros modelos predictivos, se basa en estimaciones poblacionales y mantiene una dependencia relevante de la edad, por lo que debe interpretarse siempre en el contexto de una valoración clínica individualizada.

En conjunto, PREVENT representa una evolución hacia modelos más integradores del riesgo cardiovascular, aunque su

utilidad clínica óptima reside en su aplicación complementaria al juicio clínico.

En definitiva, SCORE 2 es el modelo europeo centrado en factores cardiovasculares tradicionales y pensado para la población general (incorpora también factores modificadores de riesgo). Es un modelo centrado en aterosclerosis y mide el riesgo a los 10 años mientras que PREVENT, desarrollada por la Sociedad Americana de Cardiología, es más actual e integra el enfoque cardiorrenal-metabólico, por lo que se ajusta más el riesgo individual y permite medir el riesgo a los 30 años (útil en jóvenes con diabetes).

C. Otros modelos de estimación del riesgo cardiovascular en DM2

Además de SCORE2-Diabetes y PREVENT, existen otros modelos de estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes. Algunos fueron desarrollados específicamente en población con diabetes (UKPDS, ADVANCE), mientras que otros proceden de cohortes de población general e incluyen la diabetes como una variable dentro del cálculo (REGICOR, QRISK3). No obstante, su papel actual es más limitado, bien por su menor vigencia, por su escasa implantación en la práctica clínica, por no incorporar nuevas terapias cardioprotectoras modernas y por no reflejar adecuadamente la heterogeneidad del riesgo cardiovascular en la diabetes. Por ello, su papel actual en la práctica clínica es limitado.

En conjunto, estos modelos han contribuido al desarrollo de la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes, pero presentan limitaciones importantes, especialmente cuando no incorporan variables propias de la enfermedad ni el daño de órgano diana. Esto refuerza la necesidad de un enfoque integral, basado en la combinación de herramientas de estimación, juicio clínico y una estratificación individualizada.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES TIPO 1

La evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) presenta particularidades que la diferencian de la DM2.

Las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología señalan que el riesgo cardiovascular en DM1 está estrechamente relacionado con la duración de la enfermedad y la presencia de complicaciones microvasculares, considerándose elevado

especialmente en pacientes con larga evolución o con daño de órgano diana.

A diferencia de la DM2, no existen herramientas ampliamente implementadas equivalentes a SCORE2-Diabetes. Se han desarrollado modelos específicos para DM1, como el Steno Type 1 Risk Engine o el modelo DIAL, que permiten estimar el riesgo cardiovascular a largo plazo. Sin embargo, su uso en la práctica clínica es limitado.

En ausencia de herramientas específicas ampliamente utilizadas, las calculadoras generales de riesgo cardiovascular, como SCORE2 o PREVENT, pueden emplearse de forma orientativa en algunos casos, aunque presentan limitaciones relevantes, ya que no incluyen variables clave propias de la DM1, como la duración de la enfermedad o la carga metabólica acumulada, lo que puede conducir a una infraestimación del riesgo.

Por ello, en la práctica clínica, la estratificación del riesgo en DM1 se basa fundamentalmente en la valoración clínica individual, teniendo en cuenta la duración de la enfermedad, el control glucémico y la presencia de complicaciones, más que en el uso sistemático de calculadoras de riesgo.

LIMITACIONES DE LAS CALCULADORAS DE RIESGO EN DM2

Las herramientas actuales de estimación del riesgo cardiovascular, incluyendo SCORE2-Diabetes y PREVENT, presentan limitaciones relevantes en pacientes con diabetes:

- Dependencia significativa de la edad, lo que puede infraestimar el riesgo en pacientes jóvenes con diabetes de larga evolución o alto riesgo relativo.
- Capacidad limitada para captar la complejidad de la diabetes, incluyendo la carga metabólica acumulada y la evolución clínica de la enfermedad.
- Representación incompleta del daño de órgano diana, ya que, aunque incorporan variables como la función renal, no integran de forma global las complicaciones microvasculares.
- Incorporación parcial de factores modificadores del riesgo, como antecedentes familiares, factores sociales o estilo de vida.
- Falta de adaptación a los cambios terapéuticos recientes, incluyendo el impacto de fármacos con beneficio cardiovascular demostrado, como los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas del receptor GLP-1.

Reclasificación del riesgo cardiovascular

Resulta de especial utilidad disponer de herramientas sencillas y accesibles en Atención Primaria, como la determinación del índice tobillo-brazo (ITB). Esta técnica no invasiva permite detectar enfermedad arterial periférica de forma precoz y aporta un valor añadido en la estratificación del riesgo. Tras la estimación inicial del riesgo, las guías actuales recomiendan interpretar los resultados de las calculadoras en el contexto clínico, teniendo en cuenta factores adicionales y modificadores de riesgo. La incorporación de estos elementos, junto con la medición del ITB, permite identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo cardiovascular que podrían beneficiarse de un abordaje más intensivo.

Papel de la imagen en la estratificación del riesgo

Las técnicas de imagen pueden ser útiles en situaciones seleccionadas, especialmente en pacientes con riesgo intermedio o incertidumbre clínica.

- El calcio coronario (CAC):
 - Puede ayudar a refinar la estimación del riesgo.
 - Tiene valor pronóstico.
 - Puede ser útil en decisiones terapéuticas individuales.

No obstante, la evidencia actual no respalda su uso sistemático para la reclasificación del riesgo en todos los pacientes con DM2, por lo que debe emplearse de forma individualizada.

- Ecografía vascular:

Las guías reconocen también la identificación de placas ateroscleróticas en territorios accesibles, como las arterias carótidas o femorales, como un marcador directo de enfermedad aterosclerótica.

La presencia de placa indica enfermedad aterosclerótica subclínica y permite reclasificar al paciente a una categoría de mayor riesgo, independientemente del resultado de las calculadoras, aunque en la actualidad las guías indican su uso de forma individualizada para apoyar la toma de decisiones.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes debe basarse en un enfoque multimodal:

1. Estratificación clínica inicial (según guías ESC/ADA).
2. Uso de calculadoras de riesgo en casos de incertidumbre.

3. Incorporación de factores modificadores del riesgo.
4. Uso de técnicas de imagen en pacientes seleccionados.

Este enfoque permite una mejor individualización del tratamiento, especialmente en la indicación de terapias cardioprotectoras.

CONCLUSIONES

El cálculo del riesgo cardiovascular está experimentando una evolución constante, pasando de modelos clásicos centrados en la predicción de eventos ateroscleróticos a 10 años, como SCORE2 y su adaptación en diabetes (SCORE2-Diabetes), hacia un enfoque más amplio e integrado. Este nuevo paradigma, representado por herramientas como PREVENT, incorpora el concepto de riesgo cardiometabólico global, incluyendo no solo infarto e ictus, sino también insuficiencia cardíaca, función renal, factores metabólicos, tratamientos y determinantes sociales de la salud. Además, permite estimaciones a más largo plazo (hasta 30 años), lo que resulta especialmente útil en pacientes jóvenes.

Sin embargo, esta evolución no implica la sustitución inmediata de los modelos clásicos. SCORE2-Diabetes continúa siendo una herramienta sencilla, validada y bien adaptada a la población europea, mientras que PREVENT, aunque más completa,

aún requiere validación externa y una mejor definición de sus umbrales clínicos para su implementación generalizada.

En el caso específico de los pacientes con diabetes, la estimación del riesgo cardiovascular ha evolucionado desde un modelo centrado exclusivamente en calculadoras hacia una estrategia más integral y personalizada. Las herramientas clásicas mantienen un papel complementario útil, pero presentan limitaciones en esta población. Por ello, las guías actuales recomiendan priorizar una estratificación basada en variables clínicas clave como la duración de la diabetes, la presencia de daño de órgano diana y la coexistencia de otros factores modificadores del riesgo.

En este contexto, la incorporación de técnicas de imagen, como la cuantificación del calcio coronario, puede aportar valor adicional en situaciones seleccionadas, mejorando la precisión en la clasificación del riesgo.

En definitiva, el abordaje del riesgo cardiovascular ha evolucionado hacia un modelo integrador, dinámico y centrado en la persona, en el que la estimación del riesgo no debe entenderse como un resultado aislado, sino como una herramienta que debe interpretarse dentro del contexto clínico global del paciente. Este enfoque permite guiar una toma de decisiones terapéuticas más precisa, individualizada y orientada no solo a la reducción de eventos, sino también a la trayectoria vital y al riesgo cardiometabólico global del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al.
2. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1).
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Gabbay RA, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S158-S190.
5. American Heart Association. PREVENT™: Predicting Risk of Cardiovascular Disease Events (risk calculator and model). *Circulation/AHA Scientific Statement*. 2023.
6. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
7. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la función de Framingham calibrada (REGICOR). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):253-261.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease. *BMJ*. 2017;357:j2099.
9. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):671-679.
10. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Chalmers J, Colagiuri S, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes (ADVANCE). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(6):746-754.
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
12. Grupo de Trabajo de Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la RedGDPS. Documento de consenso sobre manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria. RedGDPS. 2022.
13. 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):3227-3337.

Nueva terapia oral en el manejo de los lípidos: Ácido bempedoico

Ignacio Morón Merchante

Médico de Familia del Centro de Salud Universitario Goya, Madrid. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

El ácido bempedoico es un nuevo fármaco para el tratamiento de la hipercolesterolemia que actúa inhibiendo la síntesis hepática de colesterol. Se administra en una dosis única de 180 mg al día y precisa de activación en el hígado por una enzima que no está presente en el músculo.

Está indicado para el tratamiento de la hipercolesterolemia y dislipemia mixta, como adyuvante a la dieta, en pacientes de alto riesgo con o sin enfermedad vascular arteriosclerótica para reducir el riesgo vascular al disminuir el c-LDL en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de c-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina y ezetimiba, o en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada.

En pacientes con diabetes mellitus (DM), el ácido bempedoico ha demostrado en el Estudio CLEAR Outcomes disminuir el riesgo de eventos vasculares MACE-4 un 17 %, y los MACE-3 un 20 %, frente a placebo. En paciente con DM y sin evento previo, la disminución fue del 30 % y del 58 %.

Este beneficio se obtuvo con seguridad, sin efectos adversos musculares y sin incidencia de nuevos diagnósticos de DM entre los que no lo eran al inicio.

El ácido bempedoico es un fármaco con un perfil de eficacia y seguridad en pacientes con DM que lo hacen idóneo para alcanzar los exigentes niveles de c-LDL necesarios para reducir su riesgo vascular, en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipolipemiantes.

Palabras clave: ácido bempedoico, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, eficacia, seguridad.

INTRODUCCIÓN

Como lo demuestra la evidencia científica actual, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está incrementando su prevalencia mundial exponencialmente. Es una enfermedad crónica compleja que se relaciona con una alta incidencia de enfermedad vascular arteriosclerótica (EVA), que llega a duplicar el riesgo respecto a los individuos de la misma edad y sexo¹.

Los estándares de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para la Atención de la Diabetes de 2026, indican que hay cuatro pilares fundamentales para la reducción de las complicaciones de la diabetes, además de la educación y la modificación de los estilos de vida: el manejo de la glucemia, el control de

la presión arterial, el manejo de los lípidos y los agentes con beneficio vascular y renal².

De estos cuatro pilares, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) ha demostrado ser un factor causal de la arteriosclerosis³. La reducción de los niveles de c-LDL, con objetivos adecuados al riesgo vascular de cada paciente concreto, es fundamental para la prevención de la EVA y para la prevención primordial de la arteriosclerosis.

Las estatinas son los fármacos fundamentales para el tratamiento de los niveles inadecuados de c-LDL en los pacientes

con DM⁴, pero en multitud de ocasiones resulta difícil alcanzar los objetivos de tratamiento^{5,6}. Esto puede ocurrir por falta de potencia del fármaco, por la inercia del médico o por intolerancia de los pacientes al tratamiento con estatinas. La principal causa de intolerancia o rechazo a las estatinas por parte de los pacientes es la presencia de síntomas musculares asociados a su uso⁷.

Aunque se han definido por consenso criterios de intolerancia a las estatinas⁸, la definición operativa de esta intolerancia es: incapacidad para tolerar la dosis de estatinas requeridas para reducir lo suficiente el riesgo vascular basal del paciente, debido a los efectos secundarios que producen.

El ácido bempedoico (AB) se autorizó por la Agencia Europea del Medicamento en el año 2020. En la actualidad, se encuentra comercializado en una presentación en monoterapia con AB 180 mg al día (Nilemdo[®])⁹ o en combinación con Ezetimiba 10 mg al día (Nustendi[®])¹⁰. Es un medicamento que viene a facilitar, en monoterapia o en asociación con otros fármacos hipolipemiantes, la consecución de los objetivos propuestos en la guías de práctica clínica.

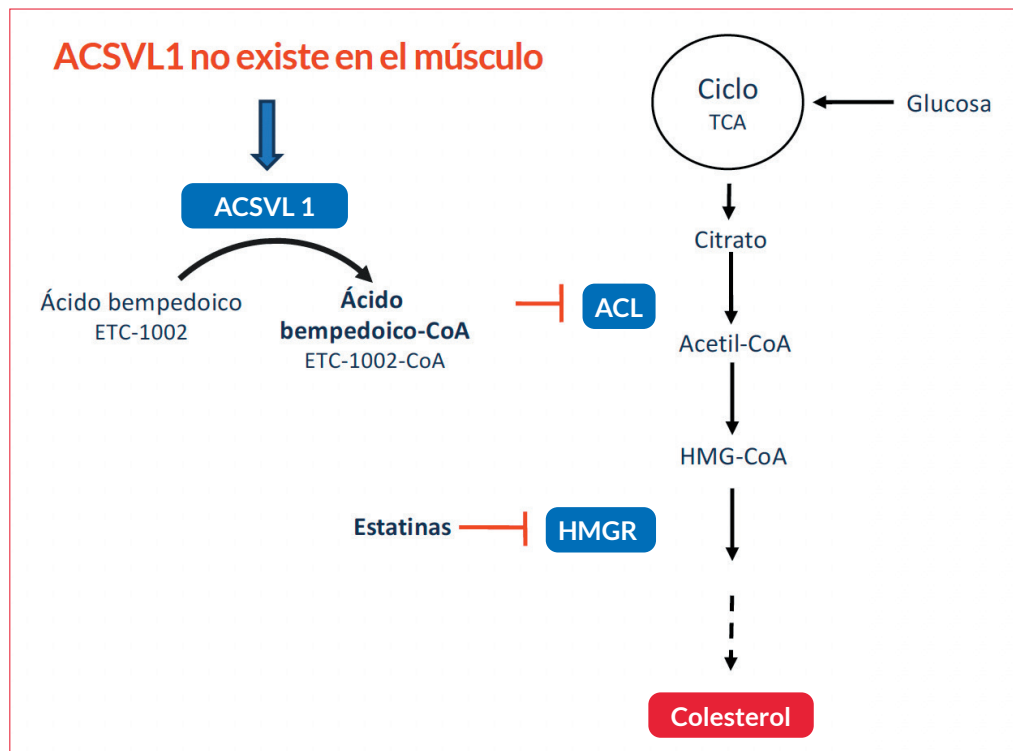
MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA

El AB es un fármaco oral para el tratamiento de la hipercolesterolemia que actúa inhibiendo la síntesis de colesterol en el hígado en un paso anterior al que se produce con las estatinas.

Su mecanismo de acción principal consiste en la inhibición competitiva de la ATP-citrato liasa (ACL) en la vía del citrato (Figura 1)¹¹. La inhibición de la ACL produce disminución en la disponibilidad de acetil CoA, lo que conlleva una reducción en la síntesis de colesterol *de novo* y de ácidos grasos. Esta reducción genera, además, una activación del factor de transcripción SREBP2 que produce un aumento en la expresión del receptor de LDL (R-LDL) en la superficie del hepatocito, con lo que se incrementa el aclaramiento de c-LDL de la circulación.

Además, AB incrementa el adenosín monofosfato (AMP) quinasa activada por fosfato (AMPK) en modelos animales, que es un sensor metabólico capaz de regular la expresión de numerosos sustratos que afectan la señalización inflamatoria y el metabolismo lipídico y de la glucosa, sin producir cambios en la disponibilidad de energía celular. Sin embargo, no se ha

Figura 1. Mecanismo de acción del ácido bempedoico.



ACC: acetil CoA carboxilasa; ACL: ATP-citrato liasa; ACSVL1: acil CoA sintetasa 1 de cadena muy larga; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A TCA, ciclo del ácido tricarbóxico.
Fuente: Adaptado de Pinkosky¹¹.

demostrado que esto tenga efectos en la reducción de c-LDL en humanos.

Se trata en realidad de un profármaco que necesita ser activado intracelularmente mediante la acil-CoA-sintetasa de cadenas muy largas 1 (ACSVL1), presente en el hepatocito y mínimamente en el riñón. Esta activación no se produce en las células musculares porque no existe ACSVL1 en la célula muscular, y no reduce la síntesis de colesterol ni induce signos de apoptosis o citotoxicidad, en contraste con lo que ocurre con simvastatina o atorvastatina. De esta manera se reduce el riesgo de mialgias o miopatía asociada al efecto del fármaco.

Los estudios *in vitro* sobre hepatocito humano han demostrado que la asociación de AB con atorvastatina incrementa la actividad del R-LDL más que con atorvastatina sola. Esto indica que la inhibición de ACL por AB y de 3HMG-CoA reductasa por atorvastatina son complementarias.

Características farmacocinéticas

El AB no tiene interacción si se administra con la comida. El tiempo de absorción media de la dosis de 180 mg es 3,5 horas y el tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas estables con el tratamiento es de 7 días. Se asocia a proteínas plasmáticas en un 99 % y su vida media oscila entre 15 y 24 horas, por lo que se administra en una dosis única al día. El metabolismo del AB y de su metabolito activo se produce por acil-glucuronización hepática y la eliminación del fármaco es en un 70 % renal y en un 30 % a través de las heces.

AB no es un inhibidor del citocromo P450 3A4, causante de la mayoría de las interacciones de las estatinas lipofílicas. Sin embargo, parece inhibir débilmente los transportadores hepáticos OATP1B1, OATP1B3 y renal OAT 2. Esta inhibición podría explicar alguno de los efectos e interacciones que comentaremos más adelante en su perfil de seguridad y tolerabilidad¹².

EVIDENCIA CLÍNICA Y EFICACIA EN PACIENTES CON DIABETES

Efecto del ácido bempedoico sobre los lípidos

La eficacia del AB se ha comprobado con un largo desarrollo en estudios en fase II y III, a lo largo de los estudios CLEAR. AB ha demostrado consistentemente una reducción eficaz de los niveles de colesterol total (diferencia media -10,9 %), c-LDL (diferencia media -17,5 %), y colesterol no-HDL (diferencia media -12,3), además de la apolipoproteína B (ApoB) (diferencia

media -10,6 %). También disminuye la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) (DM -13,2 %), que es un marcador de inflamación fuertemente asociado con la arteriosclerosis y los eventos vasculares. El descenso de PCR-us es especialmente marcado en pacientes con DM, en torno a -30 %¹⁷.

Este efecto sobre los lípidos se mantiene en pacientes que tienen hipercolesterolemia con o sin enfermedad vascular previa, y para cualquier categoría de riesgo vascular y sexo. También en pacientes que toman AB en monoterapia o en tratamiento con otros fármacos hipolipemiantes como estatinas, ezetimiba, o inhibidores de PCSK9. En promedio, los pacientes que toman AB en monoterapia reducen su c-LDL un 28,5 %; cuando se asocia a estatinas, consiguen un 18 % de reducción adicional, en combinación a dosis fija con ezetimiba, un 38 %.^{14,15} En un estudio en fase II que estudió la combinación de AB con ezetimiba y atorvastatina 20 mg, el c-LDL se redujo un 63,6 %.¹⁴ En un estudio en fase II que estudió la combinación de AB con ezetimiba y atorvastatina 20 mg, el c-LDL se redujo un 63,6 %.¹⁵

Eficacia clínica del tratamiento con ácido bempedoico: Estudio CLEAR Outcomes

El estudio CLEAR Outcomes publicado en New England Journal of Medicine en 2023, demostró la eficacia del tratamiento con AB en la prevención de eventos clínicos vasculares.¹⁶

Se han publicado también en 2023 los resultados de un análisis preespecificado del mismo, para analizar la eficacia y seguridad de AB en los pacientes con y sin DM.

Este estudio clínico aleatorizado, multinacional y multicéntrico realizado en pacientes ambulatorios en 1.250 centros y 32 países, se diseñó para evaluar la eficacia de 180 mg de AB frente a placebo en 13.970 pacientes de alto riesgo vascular con intolerancia a estatinas durante una mediana de seguimiento de 40,6 meses. Los pacientes debían declarar por escrito que eran intolerantes, por ser incapaces o no desear tratamiento debido a los efectos secundarios de las estatinas, pese a estar informados de sus beneficios en la prevención de eventos vasculares. El 22 % de los pacientes incluidos en el estudio estaba en tratamiento con estatinas a dosis bajas.

El objetivo primario del estudio fue la diferencia en el tiempo hasta la presentación del primer evento mayor vascular, compuesto por muerte por causa vascular, infarto agudo de miocardio no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria (MACE-4). Los objetivos secundarios fueron el conjunto de eventos “duros” —los tres primeros o MACE-3—, cada uno de los componentes del objetivo primario por separado y la

mortalidad total. El análisis se realizó con la intención de tratar en todos los pacientes aleatorizados.

Los pacientes de este estudio tenían una edad media de $65,5 \pm 9$ años, siendo mujeres algo más del 48 %, lo que supone la mayor proporción de mujeres en estudios realizados con hipolipemiantes. El nivel de c-LDL en el momento de inclusión debía ser mayor de 100 mg/dL y se permitió el uso de otros fármacos hipolipemiantes, que podían ser ajustados a partir de los 6 meses si el paciente tenía un c-LDL mayor en un 25 % respecto al basal, incluso recibían estatinas en dosis bajas el 22,9 %. El 70 % fueron incluidos por tener antecedentes de enfermedad vascular (coronaria, cerebral o periférica sintomática) y el resto eran de alto riesgo vascular pero sin evento clínico.

Respecto al análisis preespecificado para conocer los efectos de AB en relación con la diabetes mellitus, del total de pacientes del estudio el 45,6 % tenían diabetes; el 41,5 %, prediabetes (PreDM) y el 12,9 % eran normoglucémicos (NG).¹⁷

Se define como diabetes mellitus (DM) la presencia de diagnóstico previo, el uso de fármacos hipoglucemiantes, una hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) o una glucemia ≥ 126 mg/dL. La prediabetes (PreDM) se define como una HbA1c entre 5,7 % y 6,4 % (39-47 mmol/mol) o una o más determinaciones de glucemia entre 100 y 125 mg/dL. Los pacientes que no cumplen ninguno de estos criterios se consideraron normoglucémicos.

Se publicaron las diferencias en MACE-4 y MACE-3 estratificadas por el estatus glucémico de los pacientes, como se han definido previamente. Se preespecificó también el análisis del cambio en la HbA1c a los 12 meses, y el cambio en la glucemia en ayunas a los 6 meses en los pacientes sin DM. Se ha estudiado también la proporción de pacientes que desarrollaron DM sin serlo previamente, según los criterios de la American Diabetes Association, entre aquellos que no estaban diagnosticados previamente.

En la Tabla 1 se muestran las características basales más relevantes de los pacientes del estudio CLEAR Outcomes.

Resultados del estudio CLEAR Outcomes

El tratamiento con AB se asoció a una reducción media del 21,1 % en el c-LDL a los 6 meses de tratamiento (de 139 a 107 mg/dL) y una reducción media de la PCR-us del 22 % en el conjunto de los pacientes del estudio.

Respecto al objetivo primario, MACE-4, con el tratamiento con AB se produjo una reducción del 13 %, (HR 0,87, CI

0,79-0,96, $p = 0,004$). La reducción absoluta del riesgo (RRA) fue del 1,6 %. Utilizando la metodología del Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) la reducción del riesgo por cada mmol/L de reducción de c-LDL, es similar al de las estatinas.

En cuanto a los objetivos secundarios, se observó también una reducción significativa del 15 % de MACE-3 (HR 0,85, IC 0,76-0,96); 23 % del IAM fatal o no (HR 0,77, IC 0,66-0,91); y 19 % de la revascularización coronaria (HR 0,81, IC 0,72-0,92). No se observaron diferencias significativas en ictus mortal o no mortal, muerte CV o muerte por cualquier causa.

Se ha publicado también un análisis preespecificado sobre el total de los eventos vasculares ocurridos en el estudio. De los 2.671 eventos, el 65,6 % fueron primeros eventos y el 34,4 %, eventos adicionales. Considerados todos, con el tratamiento con AB se mantuvo una reducción del 20 % del objetivo primario MACE-4 (HR 0,80, IC 0,72-0,89) independientemente del número de eventos previos del paciente.¹⁸

Resultados del Estudio CLEAR Outcomes en pacientes con y sin DM

Como se ha mencionado, de los 13.970 pacientes del estudio el 45,6 % tenían DM, el 41,5 % PreDM y el 12,9 % eran NG. Las características basales en cada categoría estaban balanceadas entre los asignados al tratamiento o placebo.

Los valores basales de índice de masa corporal (IMC), triglicéridos y HbA1c fueron mayores en los pacientes con DM y menores en los NG. La relación con el c-HDL fue inversa.

La reducción de los niveles de lípidos en los distintos grupos fue coherente con lo obtenido en los ensayos clínicos previos. Con el tratamiento con AB en los grupos de NG y DM, los niveles de c-LDL se redujeron entre un 24 y 26 %, el colesterol no-HDL entre un 21-19 %. Con pocas diferencias en c-HDL, 4-8 %, y triglicéridos, 7-1 %, dado su mecanismo de acción.

La reducción en la PCR-us fue del 19,4 % en NG, 25,7 % en PreDM y 24,9 % en DM.

Se observó una relación gradual en la incidencia de eventos MACE-4 y MACE-3 según el estatus glucémico (NG-PreDM-DM) al inicio del estudio: 11,9 %-12,6 %-14,2 % para MACE-4, esto es un HR significativo de 1,25 para DM frente a NG. Para MACE-3 la incidencia fue del 7,4 %-8,5 %-11 %, y el HR de DM respecto a NG fue 1,58, también estadísticamente significativo. Confirmando así el mayor riesgo de eventos vasculares que supone la DM, incluso dentro de estos pacientes que son ya de alto o muy alto riesgo.

Tabla 1. Características basales pacientes Estudio CLEAR Outcomes.

	Ácido bempedoico (N = 6992)	Placebo (N = 6978)
Edad (años)	65,5	65,5
<65 años (%)	40,9	41,7
65-75 años (%)	43,9	43,4
>75 años (%)	15,2	15
Mujeres (%)	48,1	48,4
Raza blanca (%)	91,5	90,8
IMC (kg/m ²)	29,9	30
c-LDL (mg/dL)		
Media	139	139
<130	44	44,3
130-160	31,7	32,2
>160	24,4	23,5
c-HDL	49,6	49,4
No c-HDL	173,8	173,9
Triglicéridos	159,5	158,5
PCR-us (mg/L)	2,3	2,3
FGe (ml/min/1,73 m ²)		
>90 (% pacientes)	17,4	17,7
60-90 (% pacientes)	61,8	61,4
30-60 (% pacientes)	20,6	20,7
Categoría riesgo CV		
Sin evento (%)	30	30,2
Enf. coronaria (%)	51,1	50,7
Enf. art. periférica (%)	11,4	11,9
Enf. cerebrovascular (%)	14,7	14,9
Tratamientos usados		
Estatinas (%)	22,9	22,5
Ezetimiba (%)	11,5	11,6
Estado glucémico		
Normogluemia (N = 1801)		
HbA1c %	5,3	5,3
Glucemia basal	90	90
IMC (kg/m ²)	27,6	28
Prediabetes (N = 5796)		
HbA1c %	5,7	5,7
Glucemia basal	104,4	104,4
IMC (kg/m ²)	29,2	29,1
Diabetes (N = 6373)		
HbA1c %	7	7
Glucemia basal	140,4	140,4
IMC (kg/m ²)	31,2	31,2

Fuente: Nissen¹⁶.

En los 6.373 pacientes con DM al inicio del estudio, el tratamiento con AB redujo el riesgo de MACE-4 un 17 % (HR 0,83, IC del 95 % 0,72-0,95), y el MACE-3 un 20 % (HR 0,80, 0,68-0,93). La reducción del riesgo absoluta fue del -2,4 % y -2,1 %, respectivamente.

En los 2.781 pacientes con DM que no habían tenido evento vascular previo, los MACE-4 se redujeron un 30 % (HR 0,70, 0,53-0,92). El MACE-3 fue aún mayor (HR 0,65, 0,48-0,88). Entre los 3.592 con historia previa de enfermedad vascular, las diferencias fueron del 13 % y 14 %, rozando la significación estadística.

En los pacientes sin DM al inicio del estudio, el efecto de AB sobre la glucemia basal fue neutral con el tratamiento, sin diferencia entre los valores de glucemia al inicio del estudio y a los 6 meses (100,8 y 100,8 mg/dL). Las diferencias en HbA1c al inicio y a los 12 meses no fueron significativas (5,65 % y 5,73 %).

Y no se observó ni aumento ni descenso significativo en la incidencia de DM de nuevo diagnóstico, en los pacientes asignados a AB comparados con los del grupo placebo: 11,1 % y 11,5 % (HR 0,95, IC 0,83-1,09)

PERFIL DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

El AB tiene una alta tolerabilidad y seguridad relacionadas con su absorción, su mecanismo de acción y metabolismo. El hecho de que sea un profármaco que necesita de su activación en los tejidos mediante una enzima no presente en el músculo, proporciona una ventaja teórica por su mayor especificidad de acción en el hígado.

La amplia experiencia en los estudios en fase II y III, y el extenso desarrollo clínico tras su comercialización han confirmado la escasez de efectos secundarios y las precauciones que hay que tener durante su utilización y que han sido recientemente revisadas en su ficha técnica.

De manera reseñable, en un análisis conjunto de cuatro ensayos clínicos en fase III, con los datos individuales de más de 3.600 pacientes incluidos, la mialgia o la debilidad muscular asociados al uso de AB fueron comparables al efecto del placebo, incluso en pacientes que estaban en tratamiento con dosis altas de estatinas.¹⁹

El principal efecto adverso en los pacientes tratados con AB es el incremento de casos de gota. La causa de este incremento de ácido úrico y también de un ligero incremento en los niveles

de creatinina es debida a su inhibición sobre OAT2, que es un transportador relacionado con la excreción renal de ambos. Aún así, la tasa de gota fue muy baja (1,6 vs. 0,5 /100 pacientes año en pacientes con AB o placebo) y se produjo fundamentalmente en pacientes con antecedentes personales de gota o ácido úrico elevado. En estos pacientes se debe evaluar la evolución de los niveles de uricemia y avisar de la posible complicación. El incremento de creatinina también es debido a una interacción con el transportador y no parece indicar un empeoramiento de la función renal.

Otros efectos adversos analíticos observados en los pacientes tratados son una leve elevación de enzimas hepáticas, en una incidencia similar a la observada con el tratamiento con estatinas, y una disminución de los niveles de hemoglobina. Todos los efectos reseñados fueron reversibles con la suspensión del tratamiento.

Estos efectos adversos son los mismos que se han observado en el estudio CLEAR Outcomes. En los pacientes tratados con AB hubo menos casos de mialgia que con el placebo (5,6 % vs. 6,8 %), y fueron mayores los casos de hiperuricemia (10,9 % vs. 5,6 %), gota (3,1 % vs. 2,1 %), elevación de creatinina (11,5 % vs. 8,6 %) colelitiasis (2,2 % vs. 1,2 %) y elevación de transaminasas > 3 veces el límite superior de normalidad —LSN— (1,6 % vs. 1 %).¹⁶

Y en el análisis preespecificado para evaluar los resultados del tratamiento sobre los valores glucémicos, la incidencia de nuevos casos de DM también fue menos (11,1 % vs. 11,5 %), y no hubo modificación en los valores de HbA1c ni glucosa al final del estudio (5,73 % vs. 5,75 %, y 100,8 vs. 102,6 mg/dL, respectivamente).¹⁷

Al igual que ocurre con otros hipolipemiantes, la administración de AB está contraindicada en pacientes embarazadas y deben recomendarse medidas anticonceptivas en las pacientes. La excreción de AB en leche materna o sus metabolitos es menor del 0,5 % y no se prevén efectos para el niño lactante, pero debe evaluarse el beneficio de la lactancia frente al beneficio de la mujer.

Tampoco se ha establecido su seguridad en los pacientes menores de 18 años. Sin embargo, puede utilizarse sin ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, con enfermedad renal leve a moderada y con especial vigilancia en pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m². También puede utilizarse con enfermedad hepática leve (Child-Pugh A), pero debe suspenderse la administración de AB en estadio B-C o en los pacientes con elevación persistente de transaminasas mayor de 3 veces LSN.^{9,10}

POSICIONAMIENTO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y COMBINACIÓN CON OTRAS TERAPIAS

El c-LDL es un factor causal para el desarrollo de arteriosclerosis y los fármacos que lo disminuyen han demostrado consistentemente eficacia en el descenso de los eventos vasculares asociados³. Los nuevos fármacos disponibles y las evidencias disponibles tras su prescripción nos han permitido perseguir objetivos de c-LDL cada vez más bajos, para los cuales es necesaria la utilización de estrategias de tratamiento hipolipemiante intensivas.

Las estatinas en su conjunto son los fármacos que más eficacia han demostrado para la reducción de eventos^{20,21}. Pero han visto limitada su utilización, sobre todo por los efectos musculares asociados a su uso, reales o por “efecto nocebo”, y por una propaganda excesiva en su contra. Esto ha afectado a los pacientes, pero también a algunos médicos. Existió también inquietud por el aumento demostrado de la incidencia de nuevos casos de diabetes sobre todo con la utilización de dosis altas, pese a la abrumadora relación beneficio-riesgo a favor de la utilización de estatinas²².

Todos estos factores han llevado a que los sucesivos estudios sobre consecución de objetivos de c-LDL, tanto nacionales⁵ como internacionales⁶, en pacientes de alto o muy alto riesgo demuestren que solo 1 de cada 4 pacientes los alcanzan, pese a la falsa percepción de control que tienen sus médicos.

Posicionamiento en las guías de práctica clínica

La última actualización de la Guía Europea para el manejo de la Dislipemia confirma los niveles objetivo de c-LDL para pacientes de alto y muy alto riesgo, es decir prácticamente todos los que tienen DM, en 70 y 55 mg/dL respectivamente y la reducción del 50 % sobre los niveles basales del paciente (recomendación de clase I, nivel de evidencia A). Y establece un nuevo objetivo de 40 mg/dL para pacientes de riesgo extremo, que son los que tienen eventos recurrentes pese al tratamiento con estatinas o enfermedad en varios territorios vasculares (clase IIb).²³

La guía dedica un apartado específico para los nuevos fármacos hipolipemiantes, y una nueva tabla de recomendaciones que incluye la recomendación de AB para pacientes que sean intolerantes a estatinas y no alcancen su objetivo de c-LDL (clase I, B), y también añadirlo a la dosis máxima de estatina tolerada, con o sin ezetimiba, en los pacientes de alto o muy alto riesgo para poder alcanzar los objetivos deseados (clase IIa, C).

Aunque la respuesta a los fármacos tiene mucha variabilidad interindividual, para alcanzar estos niveles la figura de la guía

nos recuerda que el descenso medio del c-LDL con AB en monoterapia es del 23 %; en combinación con ezetimiba, el 38 %; con estatinas de alta intensidad, un 58 %, y la triple combinación puede llegar al 68 %. Incluso la triple combinación junto con un inhibidor de PCSK9 podría conseguir descensos del 86 %. Con estas posibilidades, pueden alcanzarse los objetivos propuestos por todas las guías.

También los estándares de la ADA 2026 señala los mismos objetivos de c-LDL para los pacientes con DM y otros factores de riesgo, y para los pacientes que ya han sufrido un evento vascular (70 y 55 mg/dL y reducción de un 50 % del valor inicial). En su recomendación 10.24 para la prevención primaria de los eventos vasculares en pacientes intolerantes a estatinas recomienda el AB como alternativa, y en los pacientes con evento que no puedan tolerar la intensidad de estatinas prevista también recomienda la asociación con otros fármacos como AB². El recién presentado algoritmo de la American Association of Clinical Endocrinology (AACE 2026) para la reducción del riesgo vascular mediante el tratamiento de la dislipemia, también incluye AB para la intensificación del tratamiento en pacientes que no alcanzan objetivos o son intolerantes a estatinas.²⁴

También en España las recomendaciones consensuadas de nueve sociedades científicas sobre el uso de nuevas terapias hipolipemiantes y los más recientes estándares SEA 2026 para el control global del riesgo vascular han incluido ya al AB como un fármaco útil y con evidencias demostradas para la prevención de los eventos vasculares.^{25,26}

Asociación con otras terapias hipolipemiantes

Como se ha indicado, AB 180 mg (Nilemdo®) puede asociarse con cualquiera de los grupos farmacológicos indicados para el tratamiento de los niveles elevados de colesterol, y existe una presentación comercial con la combinación fija de AB 180 mg con ezetimiba 10 mg (Nustendi®).

AB y su glucurónido inhiben débilmente OATP1B1 y OATP1B3, por lo que la administración concomitante con otros sustratos, como son las estatinas, puede elevar las concentraciones de estas. En caso de síntomas musculares y aumento de CPK >10 LSN, debe suspenderse el tratamiento. Esto se ha comunicado sobre todo con simvastatina, estableciéndose la restricción de 20 mg/día (o hasta 40 mg/día únicamente en pacientes con hipercolesterolemia grave y alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no hayan alcanzado sus objetivos terapéuticos con dosis más bajas y cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos) Con el resto de estatinas, aunque tienen un ligero incremento del área bajo la curva, no se han establecido limitaciones en ficha técnica.

La administración de AB con fibratos se asocia a un aumento de los triglicéridos y una disminución del c-HDL, empeorando por lo tanto el perfil clásico de dislipemia aterogénica propia de los pacientes con DM. En el estudio CLEAR Outcomes, la hiperuricemia y la anemia fueron más frecuente en los pacientes que tomaban fibratos al inicio del estudio.

No se conocen interacciones relevantes con los inhibidores de PCSK9 y, si se utilizasen con resinas de intercambio iónico, debe separarse la administración al menos dos horas antes o cuatro horas después, para evitar interferencia con la absorción de AB.^{9,10}

CONCLUSIÓN

El AB es un fármaco con un perfil de eficacia y seguridad en pacientes con DM que lo convierten en idóneo para alcanzar los exigentes niveles de c-LDL necesarios para reducir su riesgo vascular, en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipolipemiantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2025. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S216-S245. doi: 10.2337/dc26-S010.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826.
5. Cosín-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, Escobar Cervantes C, Fernández Olmo MR, Gómez-Doblas JJ, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. Atherosclerosis. 2023 Jun;375:38-44. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.013.
6. Arif A, Karungi I, Stevens CAT, Elshorbagy A, Ray KK; DA VINCI study group. Attainment of non-high-density lipoprotein cholesterol targets in secondary and primary care: A secondary-analysis of the DA VINCI study. Atherosclerosis. 2026 Mar;414:120644. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2026.120644.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. Lancet. 2026 Feb 14;407(10529):689-703. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01578-8.
8. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Ligezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015 Mar 16;11(1):1-23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25861286; PMCID: PMC4379380.
9. Ficha técnica Nilemdo 180 mg. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201425002/FT_1201425002.html
10. Ficha técnica Nustendi 180mg/10 mg. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201424002/FT_1201424002.html
11. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun. 2016 Nov 28;7:13457. doi: 10.1038/ncomms13457.
12. Masana Marín L, Plana Gil N. Ácido bempedoico. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Clin Investig Arterioscler. 2021 May;33 Suppl 1:53-57. doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.012.
13. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, Ambrosino P, Iannuzzo G, Di Minno MND. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With

- Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2020 Aug 4;9(15):e016262. doi: 10.1161/JAHA.119.016262.
14. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020 Oct 1;5(10):1124-1135. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314.
 15. Lekuona I, Pintó X. Desarrollo clínico de ácido bempedoico: estudios fase 2 y fase 3. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 May;33 Suppl 1:58-64. doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.005.
 16. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
 17. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, Nissen SE; CLEAR OUTCOMES Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Jan;12(1):19-28. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00316-9.
 18. Nicholls SJ, Nelson AJ, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Cho L, et al. Impact of Bempedoic Acid on Total Cardiovascular Events: A Prespecified Analysis of the CLEAR Outcomes Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2024 Mar 1;9(3):245-253. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5155. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2024 Jul 1;9(7):674. doi: 10.1001/jamacardio.2024.1279.
 19. Bays HE, Bloedon LT, Lin G, Powell HA, Louie MJ, Nicholls SJ, Lincoff AM, Nissen SE. Safety of bempedoic acid in patients at high cardiovascular risk and with statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2024 Jan-Feb;18(1):e59-e69. doi: 10.1016/j.jacl.2023.10.011.
 20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
 21. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019 Feb 2;393(10170):407-415. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
 22. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010 Feb 27;375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
 23. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025 Nov 7;46(42):4359-4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190. Erratum in: *Eur Heart J.* 2026 Feb 11;47(6):697. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1036.
 24. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Hirsch IB, Hoang TD, Isaacs SD, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for Management of Adults With Type 2 Diabetes - 2026 Update. *Endocr Pract.* 2026 Mar 17:S1530-891X(26)00022-4. doi: 10.1016/j.eprac.2026.01.006. Epub ahead of print.
 25. Fernández-Olmo R, Cordero A, Oterino A, Blanco-Echevarría A, Vivas D, Escobar C, et al. Planificación del tratamiento hipolipemiente en la enfermedad vascular aterosclerótica. Consenso SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N. *Clin Investig Arterioscler.* 2025 Jul-Aug;37(4):500799. doi:10.1016/j.arteri.2025.500799.
 26. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Guijarro C, Masana L, Real JT, et al. Estándares SEA 2026 para el control global del riesgo vascular. *Clin Investig Arterioscler.* 2026 Mar-Apr;38(2):500889. doi: 10.1016/j.arteri.2025.500889. Epub 2026 Feb 2. PMID: 41633912.

Estrategias integrales para el manejo de la dislipemia en pacientes con diabetes en Atención Primaria

Jose Luis Pardo Franco

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Orihuela I, Alicante

RESUMEN

Describiremos las medidas no farmacológicas recomendadas, para mejorar la dislipemia y el riesgo cardiovascular en la diabetes. El género femenino esta infratratado farmacológicamente. Los mayores de 75 años necesitan consideraciones especiales según su calidad de vida y perspectivas de la misma. La ERC plantea diferentes objetivos de LDL a medida que el deterioro renal avanza. La inercia y la insuficiente adherencia dificultan los objetivos lipídicos. Todo ello plantea numerosos retos a la Atención Primaria.

Palabras clave: diabetes mellitus, riesgo cardiovascular, SCORE2-Diabetes.

DIETA Y RIESGO CARDIOVASCULAR¹

La alimentación es fundamental en el tratamiento no farmacológico de las dislipemias y del riesgo cardiovascular. Hay que modificar la visión centrada en nutrientes aislados (grasas, hidratos de carbono y proteínas) y hablar de **patrones alimentarios**, que son los que han demostrado una reducción de las enfermedades cardiovasculares.

La ADA¹ recomienda la dieta mediterránea y la dieta DASH; la reducción de grasa saturadas y *trans*, además de un incremento de la ingesta de fibra y del ejercicio físico. Con descenso de peso, si lo necesita.

Dieta mediterránea:

El estudio PREDIMED demostró que la dieta mediterránea, asignada a 7.447 pacientes con alto riesgo cardiovascular en prevención primaria (49 % con diabetes mellitus tipo 2), y comparada con una dieta baja en grasas recomendada por la American Heart Association, se asoció, tras casi cinco años de seguimiento, con una menor incidencia de diabetes mellitus y de eventos cardiovasculares.

La dieta mediterránea fue suplementada con aceite de oliva virgen extra y frutos secos variados.

Dieta DASH:

Diseñada para reducir la hipertensión, es rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, y limita la ingesta de sodio, grasas saturadas y azúcares añadidos.

Los estudios que incluían personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) mostraron una reducción de eventos CV⁵.

Dieta vegetariana:

Los estudios muestran una disminución de la incidencia de enfermedad coronaria fatal y no fatal⁶. Señalan menor prevalencia de DM2 que en la población general.

La elección de la dieta dependerá de las características del paciente, el tratamiento de la DM2, su estilo de vida, su capacidad de aprendizaje, los objetivos clínicos, la cultura a la que pertenece, costumbres, religión, etc.

¹Artículo basado en los consensos de la ADA, la SEA, la SED y la SEMI (Asociación Americana de Diabetes¹, Sociedad Española de Arteriosclerosis^{2,3}, Sociedad Española de Diabetes^{2,3}, Sociedad Española de Medicina Interna^{2,3}).

Aspectos de la dieta y los lípidos:

La sustitución de ácidos grasos saturados (AGS) por polinsaturados (aceites de maíz, girasol y soja) o monoinsaturados (aceite de oliva, canola, girasol alto oleico) reduce tanto la colesterolemia total como el c-LDL y beneficia el RCV.

Los AGS son grasas de origen animal como el ácido palmítico, mirístico, láurico, esteárico y butírico y también aceites vegetales como los de coco, palma y palmiste.

Es recomendable restringir las grasas animales, los alimentos procesados y los productos de pastelería y bollería industrial. Aunque en la etiqueta conste grasa vegetal, ello no supone que sean saludables (aceite de coco, palma, palmiste).

Aceite de oliva:

El estudio PREDIMED en pacientes de alto RCV, demuestra que el aceite de oliva virgen extra reduce la morbimortalidad CV.

Los aceites de girasol, maíz y soja, a temperaturas elevadas, experimentan fenómenos oxidativos por lo que son mejores como aderezo y no para fritura. Esto no ocurre con el aceite de oliva virgen.

Grasas hidrogenadas:

Las grasas trans industriales (no de los alimentos) están asociadas a un incremento de la mortalidad total y la mortalidad por cardiopatía isquémica⁶. Los ácidos grasos trans son abundantes en productos procesados, como la bollería y los aperitivos comerciales:

- **Margarina:** aunque antiguamente se empleaba la hidrogenación, en la actualidad el método de producción industrial es el de transesterificación, que hace que la margarina prácticamente no contenga ácidos grasos trans y sea rica en AGP n-6 (ácido linoleico) y n-3 (ácido α -linolénico).
- **Carnes:** menor ingesta de carne roja, especialmente de carne procesada, puede ocasionar beneficios cardiometabólicos.
- **Huevos:** un huevo diario ejerce un efecto protector frente al accidente cerebrovascular (ACV)⁷. No se ha encontrado evidencia de que sea perjudicial para el RCV ni con relación a la DM2.
- **Pescado:** tiene efectos de prevención CV. Es recomendable la ingesta de pescado o marisco, al menos, tres veces por semana, dos de ellas en forma de pescado azul.

- **Lácteos:** independientemente de su contenido graso, no incrementan el RCV⁸. No parece ser mejor la versión desnatada.
- **Cereales integrales:** reducen el riesgo de mortalidad por cualquier causa, mortalidad CV o cáncer⁹. Se aconseja el consumo de cereales integrales frente al de refinados.
- **Legumbres:** se asocian con menor RCV total y de cardiopatía isquémica. Es recomendable consumir una ración de legumbres al menos, cuatro veces por semana. La combinación de legumbres y cereales es una fuente completa de proteína. Ambos cuentan con evidencia positiva en cuanto a su efecto en el RCV y la DM2.
- **Tubérculos:** recomendable de dos a cuatro raciones a la semana, preferentemente asados o cocidos, limitando a un consumo muy ocasional las patatas fritas industriales.
- **Frutos secos:** el consumo de frutos secos en cantidades moderadas (30 g/día) se ha asociado a una menor morbimortalidad CV. En personas con DM2, el consumo habitual de un puñado de frutos secos crudos (equivalente a unos 30 g) reduce el riesgo de mortalidad CV y la mortalidad total¹⁰, se debe evitar que sean salados.
- **Verduras:** se asocian a beneficios en el riesgo CV.
- **Chocolate:** negro con cacao ≥ 70 % reduce el riesgo de IAM, ACV, DM2 y de mortalidad por ECV¹¹. Recomendable en cantidades moderadas (hasta 30 g/día).
- **Alimentos procesados:** se relaciona con un mayor riesgo de DM2, ECV total, coronaria y cerebrovascular, y mortalidad por cualquier causa.
- **Café:** es beneficioso para la salud cardiovascular el consumo de hasta cinco tazas por día de café¹², está inversamente asociado con el riesgo de DM2¹³.
- **Alcohol:** se desaconseja totalmente el consumo en hipertrigliceridemias severas, hepatopatía, historia de pancreatitis o comorbilidades relevantes, historia de adicción. No se debe promover el consumo de alcohol en aquellas personas que no tienen el hábito.
En comparación con la abstinencia, el consumo moderado de alcohol se asocia a una reducción del RCV y de DM2¹⁴.
- La **levadura de arroz rojo** contiene monacolina K, similar a la lovastatina. Desciende c-LDL, un 20 %, por cada 5-10 mg de monacolina K. Puede valorarse en pacientes con elevado en c-LDL en las que las recomendaciones actuales no aconsejan el uso de estatinas.

ACTIVIDAD FÍSICA Y LÍPIDOS

El ejercicio regular es una de las intervenciones más potentes y menos utilizadas para mejorar el perfil lipídico y el riesgo CV. Desde el punto de vista cardiovascular, su efecto va mucho más allá de los lípidos: reduce la presión arterial, mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la inflamación, mejora la función endotelial y la capacidad funcional.

Las guías suelen proponer:

- Al menos 150-300 minutos por semana de actividad aeróbica moderada (caminar ligero, bicicleta suave, natación, etc.) o 75-150 minutos de actividad vigorosa repartidos en varios días.
- Ejercicio de fuerza 2-3 días por semana, centrado en grandes grupos musculares.
- Reducir el tiempo total sentado, con pausas activas cada 30-60 minutos.

Efecto sobre el perfil lipídico: descenso modesto de triglicéridos, aumento de colesterol HDL, ligera reducción de LDL; más importante aún, mejora el perfil de partículas (más grandes y menos densas).

El entrenamiento de resistencia (aeróbico) mejora la capacidad de la HDL para el **transporte inverso de colesterol**. Asimismo, el ejercicio de fuerza incrementa la masa muscular, optimizando el depósito de glucógeno y reduciendo la lipogénesis de novo hepática.

En pacientes con hipertrigliceridemia, el efecto puede ser especialmente relevante si se combina con pérdida de peso y control dietético del azúcar.

El gran desafío: La inercia clínica y el riesgo residual

A pesar de la sólida evidencia, existe una brecha significativa entre las guías de práctica clínica y la realidad de la consulta.

- **El reto:** la percepción del riesgo suele ser menor que el riesgo real. Muchos pacientes no alcanzan los objetivos de c-LDL < 55 en prevención secundaria o <70 mg/dL en prevención primaria.
- **La oportunidad:** la digitalización de la historia clínica en Atención Primaria (AP) permite implementar alertas de decisión clínica. El uso de sistemas que calculen automáticamente el riesgo cardiovascular (como el SCORE2-Diabetes) facilita la estratificación del riesgo y la identificación precoz de pacientes de alto riesgo, optimizando la toma de decisiones terapéuticas y promoviendo intervenciones preventivas más eficaces.

Polifarmacia y adherencia:

- **El reto:** la polifarmacia favorece el abandono del tratamiento. La dislipemia es, a menudo, la primera medicación que el paciente suspende ante el temor a efectos secundarios (como las mialgias).
- **La oportunidad:** el médico de AP tiene la oportunidad de **simplificar regímenes terapéuticos**. El uso de combinaciones en dosis fijas (estatina + ezetimiba) en un solo comprimido mejora la adherencia.
- **Combatiendo la inercia clínica:** el modelo debe ser el tratamiento intensivo inicial, terapia combinada de inicio. La combinación de estatina de alta intensidad + ezetimiba desde el primer día es la herramienta más eficaz para alcanzar objetivos < 55 mg/dL. Son deseables protocolos de escalamiento automático: implementar alertas en la historia clínica electrónica. Si el paciente no está en objetivo en la primera revisión (4-6 semanas), el escalamiento a inhibidores de la PCSK9 o inclisiran debería valorarse. Revalorización del **riesgo residual:** no basta con mirar el c-LDL. La inercia se rompe analizando el colesterol No-HDL y la apolipoproteína B (ApoB), que ofrecen una visión más precisa de la carga aterogénica total, especialmente en pacientes con síndrome metabólico, diabetes e hipertrigliceridemia.

EDUCACIÓN TERAPÉUTICA Y PRESCRIPCIÓN DE ESTILO DE VIDA

El tiempo limitado en consulta es el mayor obstáculo para la intervención no farmacológica.

- **El reto:** el consejo dietético y de ejercicio a menudo se percibe como una “recomendación genérica” y no como una prescripción médica rigurosa.
- **La oportunidad:** el modelo de **trabajo multidisciplinar en AP (médico-enfermería)**. La enfermería de familia es el pilar para la educación terapéutica. La oportunidad reside en crear “consultas grupales” o talleres de estilo de vida donde se aborde la dieta mediterránea y el ejercicio de fuerza de forma práctica, empoderando al paciente en el autocuidado.

EL PACIENTE ANCIANO

La población con DM2 está envejeciendo, planteando dilemas sobre la intensidad del tratamiento.

- **El reto:** evitar tanto el infratratamiento en ancianos activos (donde la estatina sigue siendo coste-efectiva) como el

sobret ratamiento en pacientes frágiles o con esperanza de vida limitada.

- **La oportunidad:** la **valoración geriátrica integral** en AP permite personalizar los objetivos, pasando de un manejo basado solo en números (c-LDL) a uno basado en la situación funcional y la calidad de vida.
- **Prevención secundaria en ancianos:** el **objetivo c-LDL** se mantiene en **< 55 mg/dL** (y reducción $\geq 50\%$).
- **Prevención primaria:** el uso de tablas **SCORE2-OP** (*Older People*). Estas tablas ajustan el riesgo considerando que la mortalidad competitiva (por causas no cardiovasculares) aumenta con la edad.
- **Recomendaciones ESC/EAS 2025²²:** iniciar estatinas en mayores de 75 años con riesgo muy alto (diabetes, ERC estadio 3 o múltiples factores de riesgo controlables). Considerar inicio en pacientes con riesgo alto tras una decisión compartida.
- **Punto crítico:** si el paciente ya tomaba estatinas antes de los 75 años con buena tolerancia, la recomendación es **continuar el tratamiento** (Clase I), ya que la suspensión aumenta el riesgo de eventos coronarios en un 33%.²³

DISLIPEMIA Y GÉNERO EN LA DM

- **Diferencias metabólicas:** las mujeres tienden a tener mayores niveles de c-HDL-c, pero el riesgo cardiovascular aumenta considerablemente tras la menopausia.²⁰
- **Diferencias en el manejo:** estudios recientes (2024-2025) indican que las mujeres con diabetes y enfermedad cardiovascular tienen menos probabilidades de recibir estatinas de alta intensidad y alcanzan con menor frecuencia los objetivos de c-LDL en comparación con los hombres.²²
- **Riesgo cardiovascular:** las mujeres con diabetes tienen un riesgo mayor de enfermedad coronaria que los hombres con diabetes²¹.

Las guías clínicas²² destacan la necesidad de un enfoque personalizado:

- **Mayor vigilancia en mujeres:** dada la menor tasa de logro de objetivos de c-LDL-c, se requiere una evaluación más agresiva y un mayor seguimiento en mujeres con diabetes.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y LÍPIDOS

Las personas con problemas de riñón tienen un riesgo muy alto de sufrir problemas CV, pero a menudo no reciben los tratamientos más modernos porque no se les incluye en los estudios.

Recomendaciones ESC/EAS 2025²²

Inicio de tratamiento:

En pacientes con ERC estadios 3-5 (no en diálisis), iniciar estatinas (o combinación estatina/ezetimiba) (**Clase I, Nivel A**). **Objetivo:** < 55 mg/dL en prevención secundaria o ERC avanzada.

- **Pacientes en diálisis: no iniciar** estatinas en pacientes que ya están en diálisis y no tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa, ya que los ensayos (4D, AURORA) no mostraron beneficio neto (**Clase III**).

Mantener el tratamiento si el paciente ya lo recibía antes de entrar en diálisis.

- **Trasplante renal:** las estatinas son recomendación **Clase I** debido al altísimo riesgo basal de estos pacientes.
- **Elección de estatina:** se prefieren con eliminación predominantemente hepática para evitar toxicidad muscular. De elección: la **atorvastatina** y la **fluvastatina**.
- **Precaución con rosuvastatina:** en ERC estadio 4 (FG < 30), se debe iniciar con la dosis mínima (5 mg) y no superar los 10 mg/día.
- **Ezetimiba:** no requiere ajuste de dosis.
- **Inhibidores de PCSK9:** seguros en ERC leve-moderada²⁴.

COMENSALIDAD Y DIETA MEDITERRÁNEA

- Consenso SEA, SED, SEMI 2026²⁻³⁻⁴
Compartir comidas en familia y en comunidad favorece la cohesión social, la transmisión cultural y el bienestar emocional. Se mejora la ingesta calórica, se disminuye el tamaño de las raciones y favorece opciones alimentarias más saludables.
- Estrategias y futuras intervenciones digitales:
Campañas y aplicaciones promueven el *mindful eating*, recetas colaborativas y normas para reducir distracciones digitales. Se proponen recursos digitales con biomarcadores, gamificación y participación de profesionales para fortalecer la socialización alimentaria.
- Influencia del estilo de vida mediterráneo en la crononutrición:
Mejora la calidad de sueño y cronotipo matutino. Cenas tempranas y siestas breves favorecen la sincronización circadiana y la salud metabólica.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S216-S245. doi: 10.2337/dc26-S010. PMID: 41358899; PMCID: PMC12690187.
2. Delgado-Lista J, Carretero Gómez J, Gómez Delgado F, Pascual V, Díaz JL, Guijarro C, Pedro-Botet J, Pérez A, Píera Carbonell AM, Soler Ferrer C, Sotos Prieto M, Suarez Tembra M, Toledo Atucha E, Pérez-Martínez P. Consensus of the Spanish Society of Arteriosclerosis and the Spanish Society of Internal Medicine on the Mediterranean Diet and Health: A comprehensive approach beyond nutrients. *Clin Investig Arterioscler*. 2026 Mar 10;500910. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2026.500910. Epub ahead of print. PMID: 41813508.
3. Pascual Fuster V, Pérez Pérez A, Carretero Gómez J, Caixàs Pedragós A, Gómez-Huelgas R, Pérez-Martínez P. Executive summary: Updates to the dietary treatment of prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Apr;68(4):277-287. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2020.10.009. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33593709.
4. Ramón Estruch et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378: e34.
5. Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet Quality as Assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension Score, and Health Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118:74-100.e11.
6. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(17):3640-9.
7. Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, Weed DL, Cohen SS. Meta-analysis of Egg Consumption and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. *J Am Coll Nutr*. 2016;6:1-13.
8. Alexander DD, Bylsma LC, Vargas AJ, Cohen SS, Doucette A, Mohamed M, et al. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2016;115(4):737-50.
9. Zhang B, Zhao Q, Guo W, Bao W, Wang X. Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-meta-analysis from prospectiv cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:57-65.
10. Liu G, Guasch-Ferre M, Hu Y, Li Y, Hu F, Rimm E, et al. Nut Consumption in Relation to Cardiovascular Disease Incidence and Mortality Among Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation Research*. 2019;124:920-9.
11. Veronese N, Demurtas J, Celotto S, Caruso MG, Maggi S, Bolzetta F, et al. Is chocolate consumption associated with health outcomes? An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Clin Nutr*. 2019;38:1101-8.
12. Kim Y, Je Y, Giovannucci E. Coffee consumption and all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis by potential modifiers. *Eur J Epidemiol*. 2019;34:731-52.
13. Carlstrom M, Larsson SC. Coffee consumption and reduced risk of developing type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev*. 2018;76:395-417.
14. Polsky S, Akturk HK. Alcohol Consumption, Diabetes Risk, and Cardiovascular Disease Within Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017;17:136.
15. Kanaley JA, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with T2D: ACSM Consensus Statement. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;54(2):353-368.
16. Casteleijn VJ, et al. Effects of Resistance Training on Lipid Profile in T2D: Meta-analysis. *Sports Med Open*. 2021;7(1):54.
17. Pérez-Pinar M, et al. Inercia clínica en el tratamiento de la dislipemia en pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria. *Aten Primaria*. 2016;48(8):513-520. (Cita clásica para justificar la necesidad de mejora en España).
18. Whayne TF. The Challenge of Combined Lipid-Lowering Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(11):1621-1628.
19. Byrne RA, et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140.
20. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Lancet*. 2014;383(9933):1973-1980.
21. Cho L, Duell PB, Gotto AM Jr, Kalra A, LaRosa J, Moriarty PM, et al. Dyslipidemia in Women: A Review of the Literature and Guide to Management. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022;31(11):1535-1544.
22. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025 Nov 7;46(42):4359-4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190. Erratum in: *Eur Heart J*. 2026 Feb 11;47(6):697. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1036. PMID: 40878289.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2024-2025 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification in the aging population. *Eur Heart J*. 2026;47(1):12-98.
24. Wanner C, Tonelli M, Herzog CA, et al. 2026 Focused Update on Lipid Management in Chronic Kidney Disease: A Joint Position Statement of the ESC and the ERA. *Eur Heart J*. 2026;47(6):712-35.