

Consenso multidisciplinar sobre el manejo de la dislipemia en los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica en Galicia

Multidisciplinary consensus on the management of dyslipidaemia in patients with atherosclerotic vascular disease in Galicia

Carlos González-Juanatey¹, José Luis Díaz-Díaz², Daniel Rey Aldana³, Avelino Rodríguez⁴, Iria Pinal Osorio⁵, Pablo A. Fernández⁶, Robustiano Pego Reigosa⁷

¹ Sociedade Galega de Cardiología. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Lucus Agustí. Lugo.

² Sociedade Galega de Medicina Interna. Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.

³ Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN Galicia). Centro de Salud de A Estrada. Pontevedra.

⁴ Sociedade Galega de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.

⁵ Sociedade Galega de Endocrinología, Nutrición e Metabolismo. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Ourense. Ourense.

⁶ Sociedade Galega de Endocrinología, Nutrición e Metabolismo. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Montecelo. Pontevedra.

⁷ Sociedade Galega de Neuroloxía. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Lucus Agustí. Lugo.

ABSTRACT

Cardiovascular Disease (CVD) is the leading cause of death in Galicia. The main component of CVD is Atherosclerotic Vascular Disease (AVD), whose main clinical manifestations are ischemic heart disease, ischemic cerebrovascular disease, or peripheral artery disease. On the other hand, these diseases are associated with a great economic and social impact.

The causal role of LDL-C as an etiologic agent of Atherosclerotic Vascular Disease has been demonstrated in multiple studies, as well as the beneficial effect of keeping LDL-C levels low for as long as possible to decrease cardiovascular morbidity and mortality.

Despite the wide range of lipid-lowering therapies, real-life studies have shown that most patients do not achieve the LDL-C goals set by clinical practice guidelines according to their CV risk.

Therefore, to improve the lipid control of patients with Atherosclerotic Vascular Disease in Galicia, a treatment algorithm agreed upon by the different medical specialties is proposed, including recommendations for the patients' follow-up to ensure continuity of care.

Keywords: atherosclerotic vascular disease, LDL cholesterol, cardiovascular risk, lipid-lowering treatment algorithm.

RESUMEN

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) representa la primera causa de muerte en Galicia. El componente principal de la ECV, es la Enfermedad Vascular Aterosclerótica (EVA), cuyas manifestaciones clínicas principales son la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica. Por otro lado, estas enfermedades se asocian con un gran impacto económico y social.

El rol causal del cLDL como agente etiológico de la EVA ha sido demostrado en múltiples estudios, así como el efecto beneficioso de mantener los niveles de cLDL bajos durante el mayor tiempo posible para disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

A pesar del amplio arsenal terapéutico hipolipemiente, estudios en vida real han mostrado que la mayor parte de los pacientes no alcanzan los objetivos de cLDL marcados por las guías de práctica clínica de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

Por ello, para mejorar el control lipídico de los pacientes con EVA en Galicia, se propone un algoritmo de tratamiento consensuado por las diferentes especialidades médicas, incluyendo recomendaciones para el seguimiento de estos pacientes que permitan garantizar la continuidad asistencial.

Palabras clave: enfermedad vascular aterosclerótica, colesterol LDL, riesgo cardiovascular, algoritmo de tratamiento hipolipemiente.

INTRODUCCIÓN

La elevada prevalencia de la Enfermedad Cardiovascular (ECV) y de sus factores de riesgo, junto con su impacto en términos de morbimortalidad, costes económicos y sociales, hacen que la salud cardiovascular represente un reto social y sanitario de primer orden.¹

En la actualidad, la ECV continúa siendo la principal causa de muerte, tanto a nivel mundial² como en España. En nuestro país, la mortalidad por ECV supuso en el primer semestre del año 2.024 -datos provisionales- el 26,2% del total (tasa de 265,7 fallecidos por 100.000 habitantes), seguida por los tumores, con el 25,6 % del total (tasa de 264,6 fallecidos por 100.000).³

En Galicia, la ECV también fue la principal causa de muerte en 2023, con 8.793 personas fallecidas por esta causa.⁴

La Enfermedad Vascular Aterosclerótica (EVA) es el componente principal de la ECV y, clínicamente, se manifiesta como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica⁵. En Galicia, el estudio GALIPEMIAS informó de la prevalencia de la EVA, situándose en un 5,1%⁶. Su elevada morbimortalidad, sumado al grado de incapacidad que produce en los pacientes, suponen un elevado impacto económico y social al Sistema Sanitario.²

REVISIÓN

El cLDL en la EVA

Los niveles plasmáticos de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B -siendo las lipoproteínas de baja densidad (LDL) las más

abundantes-, la presión arterial alta, el consumo de tabaco y la diabetes *mellitus* constituyen los principales factores causales y de riesgo modificables de la aterogénesis.⁷

En nuestro entorno, y en línea con lo anteriormente mencionado, datos del Rexistro Galego do Infarto Agudo de Miocardio (REGALIAM) (n = 7.031 pacientes; 75,7% hombres y 24,3% mujeres) muestran que los factores de riesgo más prevalentes en estos pacientes fueron el tabaquismo (58%), seguido de la hiperlipidemia (52%) y la hipertensión arterial (49%).⁸

El rol causal del cLDL en el desarrollo de la EVA ha sido ampliamente demostrado por estudios genéticos, observacionales y de intervención^{9,10}. La exposición acumulada a niveles elevados de cLDL se asocia con un incremento en el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares⁹. En este sentido, la reducción sostenida de los niveles de cLDL se asocia con menor riesgo de EVA, incluso cuando se alcanzan niveles por debajo de 55 mg/dL⁹. Más en concreto, la reducción relativa en el riesgo cardiovascular es proporcional a la reducción absoluta en los niveles de cLDL, independientemente de los fármacos utilizados para dicho cambio¹¹. El beneficio absoluto de disminuir los niveles de cLDL depende del riesgo absoluto de EVA y de la reducción absoluta de cLDL, por lo que incluso pequeñas reducciones en el cLDL pueden ser beneficiosas en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular¹². Por otro lado, la reducción del cLDL circulante previene el desarrollo de nuevas lesiones ateroscleróticas y la progresión de las placas existentes, permitiendo su regresión¹³. La ratio de regresión de la placa se asocia directamente con las cifras de cLDL alcanzado y, la asociación lineal se mantiene hasta niveles de cLDL extremadamente bajos.

Objetivos terapéuticos de cLDL en la EVA

Los objetivos lipídicos forman parte de una estrategia exhaustiva para la reducción del riesgo cardiovascular y el tratamiento de la enfermedad¹⁴. Como se ha comentado en la sección anterior, la evidencia científica es robusta y demuestra la asociación causal entre la reducción intensiva de los niveles de cLDL y la reducción de eventos cardiovasculares, así como la estabilización y regresión de la lesión aterosclerótica de la pared arterial.¹⁵

El impacto de las terapias hipolipemiantes en la evolución de la aterosclerosis está directamente relacionado con la reducción del cLDL¹³. Además, diferentes metaanálisis han demostrado que la reducción de 1 mmol/L del cLDL se asocia con una reducción del riesgo relativo de eventos CV de entre el 19% y 21%, independiente de la terapia utilizada (estatinas y fármacos no estatínicos)¹⁶⁻¹⁸. Cuanto mayor es la reducción de los niveles de cLDL, menor es el riesgo de eventos cardiovasculares mayores.

Las principales guías de práctica clínica para el tratamiento de las dislipemias consideran la reducción del cLDL como objetivo principal para reducir el riesgo de EVA. En pacientes con EVA establecida, riesgo cardiovascular muy alto, se recomienda un objetivo de cLDL <55 mg/dL y una reducción de los niveles de cLDL de al menos un 50% sobre el valor previo. Para las personas con EVA que experimentan un segundo evento cardiovascular en dos años, se puede considerar un objetivo de cLDL <40 mg/dL. En el caso de pacientes con riesgo cardiovascular alto, como lo son por ejemplo los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) sin otros factores de riesgo adicionales, las cifras de cLDL deben situarse <70 mg/dL, junto con una reducción de al menos el 50% sobre el valor previo. En aquellos casos en los que no

se pueda calcular el cLDL por niveles de triglicéridos elevados, deben alcanzarse cifras de colesterol no HDL <85 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular muy alto y <100 mg/dL en aquellos con riesgo cardiovascular alto. El objetivo secundario de reducción de colesterol no HDL debería considerarse también, una vez alcanzado el objetivo primario de cLDL, en personas con diabetes *mellitus*, síndrome metabólico u obesidad central, con el fin de reducir el riesgo residual de origen lipídico.¹⁴

Perfil lipídico básico para los pacientes con EVA

La heterogeneidad en los informes del metabolismo lipídico puede contribuir al mal control de los pacientes con EVA. Siguiendo el documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico¹⁹, se propone para la determinación del perfil lipídico básico en prevención cardiovascular incluir la determinación de:

- Colesterol total
- Colesterol HDL
- Colesterol no HDL
- Estimación del c-LDL
- Lipoproteína(a) al menos una determinación en la vida
- Triglicéridos
- Cociente TG/HDL

Adicionalmente, en pacientes con hipertrigliceridemia leve o moderada es recomendable la determinación del colesterol no HDL y Apo B para valorar riesgo cardiovascular residual.

El perfil básico deberá determinarse en las primeras 24-48 horas tras el ingreso por evento aterosclerótico. A partir de ahí, la monitorización de los parámetros lipídicos se hará a las 4-6 semanas después de iniciar el tratamiento. Una vez el paciente está estable desde el punto de vista cardiovascular a las 8±4 semanas y, en pacientes que han alcanzado el objetivo terapéutico de cLDL, los lípidos deberían medirse semestral o anualmente.

Fármacos hipolipemiantes y situación actual de control lipídico

Hoy en día es posible abordar diferentes dianas terapéuticas con el amplio arsenal de fármacos hipolipemiantes disponibles. Las estatinas se consideran el tratamiento de primera elección para los pacientes de riesgo cardiovascular alto o muy alto. En aquellos casos en los que no se alcanzan los objetivos terapéuticos de cLDL a pesar del tratamiento con estatinas, éstas pueden ser administradas en combinación con otros fármacos, incluyendo: 1) las terapias dirigidas a PCSK9 (tdPCSK9) (anticuerpos monoclonales alirocumab y evolocumab) o terapia a base de ARNip (inclisirán), 2) ezetimiba o 3) ácido bempedoico^{14,15,19}. Las terapias dirigidas a PCSK9 representan el grupo de fármacos más innovadores y potentes desde las estatinas^{20,21}. Un network metaanálisis ha demostrado que inclisirán, alirocumab y evolocumab tienen una eficacia hipolipemiente similar y superior a ezetimiba y ácido bempedoico.²²

A pesar del amplio arsenal terapéutico disponible, estudios europeos recientes muestran que tan solo el 18-21% de los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto alcanzaron el objetivo de cLDL recomendado en las guías de práctica clínica ESC/EAS 2019^{23,24}. En España, el estudio REALITY, evidenció que tan solo el 3% de los pacientes con EVA alcanzaban niveles de cLDL <55 mg/mL. La no consecución de objetivos se asocia con mayor morbimortalidad; hasta un 25% de los pacientes

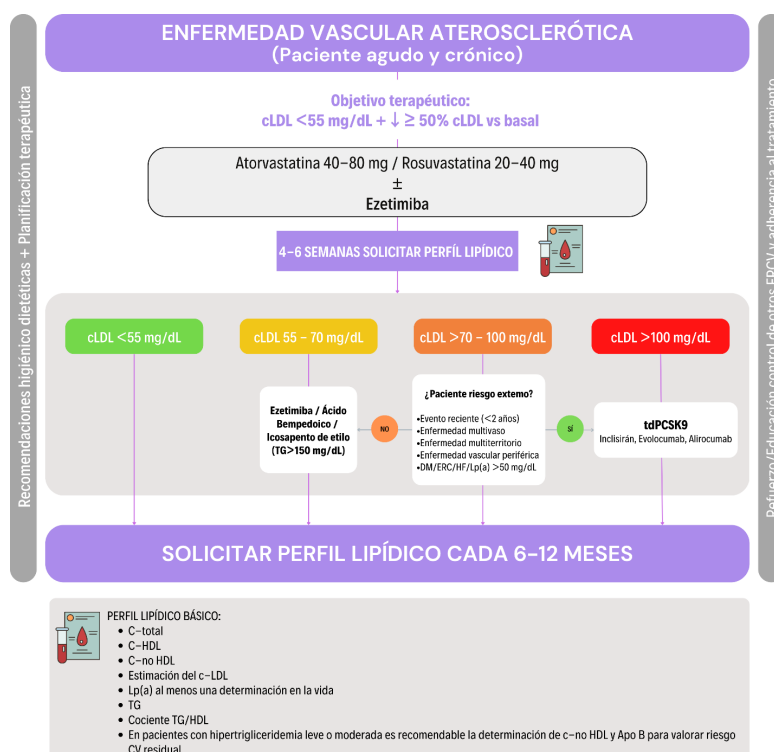


Figura 1. Algoritmo de tratamiento para los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

sufrió un nuevo evento vascular y un 9% falleció en el periodo de seguimiento de 2 años.²⁵

Cabe mencionar que, en lo que al cLDL se refiere, existe disparidad entre el grado de control percibido y real por parte de los clínicos²⁶. Algunos de los motivos analizados por parte de los profesionales sanitarios para no alcanzar el nivel óptimo de cLDL son el hecho de dar cierta prioridad a las enfermedades coronarias agudas, la inercia terapéutica y una sobrestimación del porcentaje de pacientes que se considera que tienen niveles cLDL controlados, aspecto que puede ser consecuencia de la sobrecarga asistencial a la hora de evaluar con precisión a los pacientes²⁶. Por parte de los pacientes, la principal causa de no conseguir el objetivo terapéutico es la baja adherencia o persistencia a los tratamientos hipolipemiantes, como se ha descrito en el caso del tratamiento con estatinas.²⁷

En este contexto, la planificación terapéutica resulta clave a la hora de seleccionar la combinación de fármacos más adecuada pensando en los objetivos de cLDL a alcanzar y con el propósito de reducir la carga de medicación favoreciendo así la adherencia.¹⁴

De la teoría a la práctica: ¿cómo establecemos el tratamiento hipolipemiante?

En los pacientes con EVA se debe lograr una reducción de los niveles de cLDL de al menos el 50% respecto al basal y alcanzar cifras de cLDL <55 mg/dL. Como se ha mencionado anteriormente, es importante la planificación terapéutica y basar la selección e intensidad del tratamiento hipolipemiante en el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica calculado para esa persona, para obtener la reducción proporcional de cLDL recomendada.¹⁴

Las estatinas de alta intensidad son el tratamiento de elección, por lo que se recomienda iniciar con estatina de alta intensidad a la dosis máxima tolerada (atorvastatina 40/80mg o rosuvastatina 20/40mg) en combinación o no con ezetimiba. En aquellos pacientes que no se alcancen los objetivos terapéuticos de cLDL con el tratamiento inicial, este deberá intensificarse asociando otros fármacos hipolipemiantes (Figura 1).^{15,18}

- cLDL >100 mg/dL: se recomienda añadir terapia dirigida a PCSK9 basada en anticuerpos monoclonales (alirocumab o evolocumab) o ARNip (inclisiran).
- cLDL >70-100 mg/dL:
 - A) Si el paciente es de riesgo extremo (enfermedad multivaso, enfermedad arterial periférica aislada o polivascul, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, Lp(a) >50 mg/dL, episodio agudo reciente (<2 años), se recomienda añadir terapia dirigida a PCSK9.
 - B) Si el paciente no es de riesgo extremo: se recomienda añadir ezetimiba, si el paciente no lo tenía ya, ácido bempedoico y/o icosapento de etilo en aquellos pacientes con niveles de TG >150 mg/dL.
- cLDL entre 55-70 mg/dL: se recomienda incluir ezetimiba, si el paciente no lo tenía ya, ácido bempedoico y/o valorar añadir icosapento de etilo en aquellos pacientes con niveles de TG >150 mg/dL
- cLDL <55 mg/dL: se recomienda continuar con el tratamiento establecido y realizar una analítica para la evaluación del perfil lipídico a los 6-12 meses y así determinar si el paciente se mantiene en objetivos terapéuticos de cLDL.

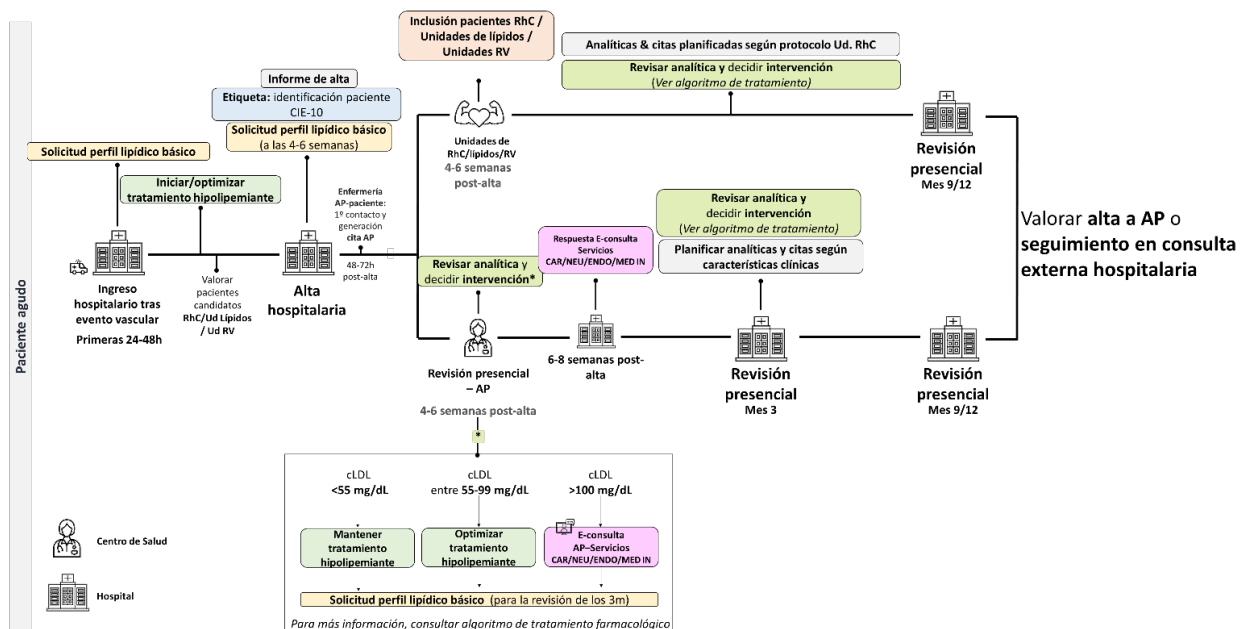


Figura 2. Circuito asistencial para el paciente que ingresa por EVA.

Ud=unidad; RhC=rehabilitación cardíaca; RV=riesgo vascular; AP=atención primaria; CAR=Cardiología; NEU=Neurología; ENDO=Endocrinología; MED IN=Medicina Interna.

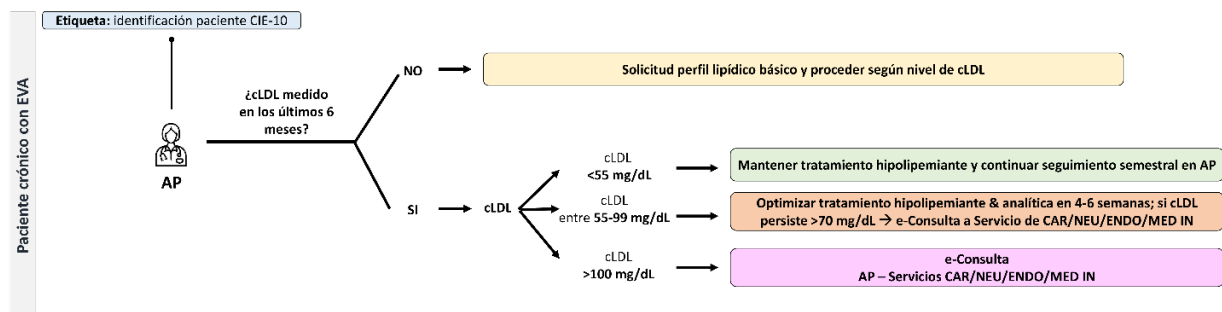


Figura 3. Circuito asistencial para el paciente crónico con EVA que es identificado en Atención Primaria.

AP=Atención Primaria; CAR=Cardiología; NEU=Neurología; ENDO=Endocrinología; MED IN=Medicina Interna

La continuidad asistencial como aspecto clave para el control lipídico

El seguimiento de los pacientes con EVA se hará de forma que se garantice la continuidad asistencial. En la Figura 2 se recoge el esquema propuesto para los pacientes que ingresen por un evento vascular. El objetivo de este esquema es establecer un manejo compartido entre atención primaria y atención hospitalaria, fomentando una adecuada organización y trabajo en equipo que implique a todas las especialidades responsables del paciente con EVA.

Una vez que el paciente se encuentra en objetivos y sin complicaciones, el seguimiento deberá realizarse desde atención primaria, donde el médico y la enfermera realizarán una evaluación clínica del paciente y de todos los factores de riesgo cardiovascular asociados, una

optimización del tratamiento si se necesita, así como una revisión de la adherencia a los tratamientos. Ante cualquier cambio o empeoramiento en la situación clínica, podrán realizarse interconsultas y/o derivaciones entre las diferentes especialidades.

Los pacientes crónicos con EVA serán identificados por parte de los especialistas de Atención Primaria y el procedimiento a seguir se establecerá en función de los resultados de la determinación analítica de cLDL, como se recoge en la Figura 3.

Impacto económico

La ECV no supone solo un problema de salud, sino que representa un desafío económico para los sistemas sanitarios^{28,29}. De forma global, se estima que la ECV en Europa supone un coste anual de 210

billones de euros al año. Del total, el 53% se destina a costes directos relacionados con la asistencia sanitaria, el 26% a pérdidas de productividad y el 21% al cuidado informal de las personas con ECV. El coste del infarto de miocardio se estima en 59 billones de euros/año y el ictus 45 billones de euros/año (un 28% y ≈20% del coste total de la ECV, respectivamente)²⁸. Por ello, un adecuado abordaje para el tratamiento y seguimiento de los pacientes con EVA resultará en un ahorro sustancial a largo plazo para el Sistema de Salud.

CONCLUSIONES

La EVA representa un desafío complejo tanto en términos de salud pública como económicos. El manejo de los pacientes con EVA requiere de un enfoque integral multidisciplinar y una adecuada planificación terapéutica que permitan la consecución de los objetivos terapéuticos de cLDL de forma sostenida en el tiempo. Por ello, proponemos un algoritmo de tratamiento hipolipemiente consensuado por las diferentes especialidades responsables del manejo de los pacientes con EVA con el objetivo de estandarizar y facilitar la decisión clínica. Asimismo, planteamos cómo podría planificarse el seguimiento de estos pacientes, con una coordinación efectiva entre atención primaria y hospitalaria, con la finalidad de garantizar la continuidad asistencial.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de intereses

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los autores han realizado su investigación de acuerdo a las directrices de la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica, así como la legislación vigente.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro

ANEXO I

Las recomendaciones presentadas en la Figura 1 de algoritmo de tratamiento se basan en la evidencia de los fármacos hipolipemiantes disponibles. En el caso concreto de la CCAA de Galicia, el SERGAS restringe el empleo de los fármacos dirigidos a la PCSK9 a pacientes con EVA y cLDL >100 mg/dL. Adicionalmente, hasta la obtención de resultados de morbilidad, el SERGAS propone el uso de inclisiran en pacientes que hayan tenido algún efecto adverso relevante, ineficacia o mala adherencia terapéutica demostrada a los iPCSK9.

REFERENCIAS

- Ministerio de Sanidad. Estrategia en Salud Cardiovascular del Sistema Nacional de Salud (ESCAV). 2022.
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361–71.
- Instituto Nacional de Estadística. Estadística de Defunciones según la causa de muerte – primer semestre año 2024 (datos provisionales). Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/EDCM2023.htm>
- Instituto Galego de estadística. Defuncions segundo a súa causa. Total. Ano 2023. Disponible en : [https://www.ige.gal/igebdt/esq.jsp?idioma=es&paxina=001&c=0501&ruta=verPpales-Resultados.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=4601&R=0\[all\]&C=9912\[all\]&F=T\[1:0\];3:0:6:0&S=&TI=3&NA=2](https://www.ige.gal/igebdt/esq.jsp?idioma=es&paxina=001&c=0501&ruta=verPpales-Resultados.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=4601&R=0[all]&C=9912[all]&F=T[1:0];3:0:6:0&S=&TI=3&NA=2)
- Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(2):184–95.
- Argüeso-Armesto RM, Pérez-Castro TR, Díaz-Díaz JL, Rodríguez-González A, Ameneiros-Lago ME, del Alamo-Alonso A, et al. Rationale, design and preliminary results of the GALIPEMIAS study (prevalence and lipid control of familial dyslipidemia in Galicia, northwest Spain). *Int J Clin Pract*. 2018;72(9):1–11.
- Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337.
- Registro Galego do Infarto de Miocardio (REGALIAM).
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72.
- Borén J, John Chapman M, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 2313–30.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet [Internet]*. 2010;376(9753):1670–81.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet [Internet]*. 2012;380(9841):581–90.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;316(22):2373–84.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205.
- Masana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res [Internet]*. 2023;190:106738.
- Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]*. 2020;8(1):36–49.
- Khan SU, Michos ED. Cardiovascular mortality after intensive LDL-Cholesterol lowering: Does baseline LDL-Cholesterol really matter? *Am J Prev Cardiol*. 2020;1:100013.
- Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: A meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3(9):823–8.
- Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodríguez Piñero M, Valderrama Marcos JF, Pérez Pérez A, et al. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile? *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2023;35(2):91–100.
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830–3.
- Atar D, Jukema JW, Molemans B, Taub PR, Goto S, Mach F, et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? Vol. 319, *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2021. p. 51–61.
- Burnett H, Fahrback K, Cichewicz A, Jindal R, Tarpey J, Durand A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(5):777–84.
- Ray KK, Molemans B, Marieke Schoonen W, Giovanna P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: The DAVINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279–89.
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2023;29.
- Campuzano R, Barrios V, Mostaza JM, Egocheaga I, Román IP, Martínez López A, et al. Preliminary results from REALITY: a nation-wide study of a database with 1.8 million “real-life” patients to study atherosclerotic cardiovascular disease and familial hypercholesterolemia in Spain. Presentado en: ESC Congress 2022. Barcelona (España).
- Cosín-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, Escobar Cervantes C, Fernández Olmo MR, Gómez-Doblas JJ, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Atherosclerosis*. 2023;375:38–44.
- Cequier Á, Arrarte V, Campuzano R, Castro A, Cordero A, Fernández Olmo MR, et al. Lipid lowering treatment in patients with very high risk cardiovascular disease. Spanish Society of Cardiology Consensus Document for the use of PCSK9 inhibitors in clinical practice. *REC: CardioClinics*. 2021;56(1):39–48.
- Schiele F, Pérez de Isla L, Arca M, Vlachopoulos C. Is it Time for Single-Pill Combinations in Dyslipidemia? Vol. 22, *American Journal of Cardiovascular Drugs*. Adis; 2022. p. 239–49.
- Timmis A, Townsend N, Gale C, Torbica A, Lettino M, Petersen S, E, Mossialos, E, A., Maggioni A, P., Kazakiewicz D., May, H. T., De Smedt, D., Flather, M., Zuhke, L., Beltrame, J. F., Huculeci, R., Tavazzi, L., Hindricks, G., Bax, J., Casadei, B., Achenbach, S., ... European Society of Cardiology (2020). *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019*. *European heart journal*, 41(1), 12–85.