

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo especial

Uso de nuevas terapias hipolipemiantes en la práctica clínica. Consenso

SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N.



David Vivas^{a,b,*,◇}, Carlos Escobar^{c,◇}, Alberto Cordero^d, Rosa Fernández-Olmo^e, Armando Oterino^f, Agustín Blanco-Echevarría^g, Manuel Botana^h, Daniel Escribanoⁱ, María del Mar Freijo^j, Pedro Martínez-Losas^k, Vicente Pascual^l, Borja Quiroga^m, Carmen Sánchez-Peinadorⁿ, Mónica Torres-Fonseca^o y Román Freixa-Pamias^p
 Revisores expertos: Vivencio Barrios^q y Gonzalo Barón-Esquivias^r

^a Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital IMED Elche, Elche, Alicante, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^h Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

ⁱ Medicina de Familia, Centro de Salud Delicias Sur, Zaragoza, España

^j Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^k Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^l Medicina de Familia, Centro de Salud Palleter, Castellón, España

^m Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

ⁿ Medicina de Familia, Centro de Salud Cantalejo, Cantalejo, Segovia, España

^o Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^p Servicio de Cardiología, Complex Hospitalari Moisès Broggi, Barcelona, España

^q Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^r Servicio de Cardiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de abril de 2024

Aceptado el 17 de junio de 2024

On-line el 18 de julio de 2024

RESUMEN

A pesar de que en los últimos años se ha avanzado en el control de los factores de riesgo vascular, los datos de vida real muestran cómo solo un porcentaje bajo de los pacientes consiguen alcanzar unas concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad definidos. Recientemente, han surgido nuevas dianas terapéuticas en el campo de

Abreviaturas: ApoB, apolipoproteína B; ERC, enfermedad renal crónica; cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a), lipoproteína (a).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dvivas@secardiologia.es (D. Vivas).

✉ @docvivas (D. Vivas)

◇ Ambos autores han contribuido de igual manera al manuscrito.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2024.06.002>

2605-1532/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Palabras clave:
Dislipidemias
Estatina
Colesterol LDL

los fármacos hipolipemiantes que pueden ayudar a la consecución de los objetivos terapéuticos recomendados por las guías de práctica clínica y, por consiguiente, reducir la incidencia de eventos vasculares adversos. No obstante, existen ciertas incertidumbres en la práctica clínica acerca del momento oportuno de su prescripción y en qué pacientes utilizarlas, en comparación con las terapias «clásicas» como las estatinas o la ezetimiba. Debido a este complejo escenario se propone este documento de consenso, certificado por las sociedades científicas que más frecuentemente se enfrentan al paciente con enfermedad aterosclerótica (SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N.), y cuyo objetivo es ayudar de una forma práctica y con la evidencia científica actual a la utilización de las nuevas terapias hipolipemiantes en diferentes escenarios clínicos.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Practical use of new therapies for the management of dyslipidaemias. Consensus SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N.

A B S T R A C T

Keywords:
Dyslipidaemias
Statin
LDL cholesterol

Although in the last years a better control of vascular risk factors has been achieved, «real-world» data showed that only a few percentage of patients reach low-density lipoprotein-cholesterol goal levels. Recently, new therapies for the management of dyslipidaemias have emerged, and they could help to achieve the goal targets recommended by current practical clinical guidelines so as to reduce vascular outcomes. Nevertheless, it is still uncertain in daily clinical practice the ideal timing of prescribing these new drugs, and what are the patients more benefited, compared to «classical» therapies such as statins and/or ezetimibe. In this complex scenario, this consensus document is proposed. It is certified by most of the scientific societies of clinical specialties that may play a role in the patient-healthcare process of atherosclerotic disease (SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N.), and its aim is to recommend some practical and simple guidelines, based on current scientific evidence, for the management of new therapies for dyslipidaemias in different scenarios of daily clinical practice.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La enfermedad aterosclerótica continúa siendo la causa más frecuente de morbilidad en nuestro entorno¹. Existen pruebas consistentes de numerosos tipos de estudios clínicos y genéticos que establecen de forma inequívoca que las partículas de lipoproteínas de baja densidad son las principales causantes de la enfermedad vascular aterosclerótica². Entre los factores de riesgo vascular, la disminución del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) constituye una de las intervenciones con mayor evidencia y respaldo científico en la reducción de eventos vasculares³. De hecho, clásicamente se ha considerado que cada mmol/l que desciende el cLDL implica una reducción del riesgo relativo de evento aterotrombótico del 22%⁴. Las actuales guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología en el manejo de las dislipidemias y de prevención vascular, así como del síndrome coronario agudo, recomiendan alcanzar determinadas concentraciones séricas de cLDL en función de la valoración del riesgo vascular del paciente, y además

debería conseguirse lo antes posible, así como mantenerlas en el tiempo⁵⁻⁷. En concreto, para los pacientes de muy alto riesgo vascular (incluidos los que presentan enfermedad vascular establecida), el objetivo de cLDL es < 55 mg/dl y lograr una reducción del 50% de los niveles basales; incluso en pacientes con eventos aterotrombóticos recurrentes (en los primeros 2 años tras el primer evento) se pueden considerar unas concentraciones < 40 mg/dl. Previamente, y para facilitar la toma de decisiones, la Sociedad Española de Cardiología, junto con otras sociedades científicas, ha promovido documentos de consenso para facilitar la consecución de objetivos de cLDL^{8,9}. No obstante, y aunque se ha avanzado en el control de los factores de riesgo vascular, los datos de vida real muestran cómo solo un porcentaje bajo de los pacientes consiguen alcanzar los objetivos de cLDL recomendados por las actuales guías de práctica clínica¹⁰⁻¹³.

En los últimos años han surgido nuevas dianas terapéuticas en el campo de los fármacos hipolipemiantes que pueden ayudar a la consecución de los objetivos terapéuticos recomendados por las guías de práctica clínica. Sin embargo, existen ciertas incertidumbres en la práctica clínica acerca del

momento oportuno de su prescripción y en qué pacientes utilizarlas, en comparación con las terapias «clásicas» como las estatinas o la ezetimiba. En este complejo escenario nace este documento de consenso certificado por la Asociación de Cardiología Clínica, la Asociación de Cardiología Preventiva y la Asociación de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiológicos de la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Arteriosclerosis, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, y la Sociedad Española de Nefrología; es decir, las sociedades científicas que más frecuentemente se enfrentan al paciente con enfermedad aterosclerótica, y cuyo objetivo es ayudar de una forma práctica a la utilización de las nuevas terapias hipolipemiantes en diferentes escenarios clínicos.

Nuevo abordaje en el tratamiento hipolipemiante

La aparición de nuevas terapias hipolipemiantes en la práctica clínica ha generado un enfoque disruptivo en la estrategia para el manejo de las dislipidemias. De hecho, el clásico concepto de tratamiento con estatina de baja, moderada o alta potencia ha dado paso al de tratamiento hipolipemiante de baja, moderada o alta intensidad, para lo cual se va a requerir con frecuencia la asociación de varios fármacos, en función de la potencia en la reducción del cLDL que proporciona su combinación. En este sentido, cobra especial importancia el cambio de paradigma en el abordaje de la enfermedad aterosclerótica, donde los términos prevención primaria/secundaria han dado paso a un enfoque más integral, cuyo objetivo sería la prevención de la aparición de la placa de ateroma, el tratamiento de la misma y la modificación y regresión si fuera posible^{14,15}. De ahí la importancia de realizar una valoración precoz y a nivel poblacional del riesgo del paciente para poder administrar el tratamiento hipolipemiante adecuado que permita alcanzar los objetivos recomendados en función del riesgo individual (tabla 1). Esta evaluación ha de realizarse de manera integral, valorando el riesgo vascular del paciente; para ello, se recomienda utilizar las escalas de riesgo validadas por las actuales guías de práctica clínica, incluyendo valoración del componente genético/hereditario⁶. Además, la documentación de aterosclerosis subclínica, mediante eco-doppler vascular (que permite la detección de placas carotídeas o femorales), y la determinación de calcio en las arterias coronarias mediante tomografía computarizada pueden ayudar a definir el riesgo vascular con más precisión y de manera individualizada¹⁶. La presencia y gravedad de la arteriosclerosis son predictores de eventos vasculares y permiten una adecuada reclasificación del riesgo de poblaciones e individuos¹⁷. De hecho, las poblaciones que están peor representadas en las escalas de riesgo son las que más podrían beneficiarse de una estrategia de búsqueda activa de enfermedad subclínica, como son los pacientes con historia familiar de eventos vasculares en ausencia de factores de riesgo evidentes, la hipercolesterolemia familiar diagnosticada en la edad adulta, el riesgo

vascular intermedio, la presencia de concentraciones elevadas de lipoproteína (a) [Lp(a)] familiar, la diabetes mellitus tipo 1 de larga evolución (especialmente sin complicaciones microangiopáticas), la diabetes mellitus tipo 2 de corta evolución (<8 años) y los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. Por otro lado, es fundamental realizar un perfil lipídico completo que incluya no solo el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), el cLDL, los triglicéridos o el colesterol no-HDL, sino también las concentraciones de lipoproteínas «aterogénicas», como la apolipoproteína B (ApoB), algunos índices aterogénicos (como triglicéridos/cHDL o cLDL/ApoB) y la Lp(a), ya que su elevación confiere un riesgo vascular aumentado¹⁸. Concretamente, las concentraciones de Lp(a) pueden reclasificar el riesgo, ya que pacientes con Lp(a) ≥ 210 nmol/l presentan mayor riesgo vascular y, aunque todavía no hay datos para establecer un cambio/reclasificación en la categoría de riesgo –salvo concentraciones de Lp(a) > 430 nmol/l (180 mg/dl), en cuyo caso se considera equivalente a una hipercolesterolemia familiar–, se recomienda plantear unos objetivos de cLDL más estrictos^{5,19}. No es de extrañar, pues, que existan dianas terapéuticas sobre la Lp(a), como olpasiran, lepodisiran y pelacarsen, actualmente en desarrollo²⁰.

La tabla 2 resume las principales características de los nuevos fármacos hipolipemiantes. Los fármacos inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), evolocumab y alirocumab, son anticuerpos monoclonales administrados de manera subcutánea, una o 2 veces al mes en función de su posología y su dosis, que producen un aumento de la concentración de receptores cLDL en el hepatocito²¹. Consiguen una potente y rápida reducción de las cifras de cLDL (60-75%), así como un descenso de otros parámetros lipídicos como la ApoB (59%), la Lp(a) (36%) o el colesterol no-HDL (65%)²². Ambas moléculas han demostrado una disminución significativa de eventos vasculares frente a placebo (tanto en pacientes con aterosclerosis crónica como en los que han tenido un síndrome coronario agudo reciente), sin asociarse a eventos adversos significativos^{23,24}.

Inclisiran es el primer fármaco en el ámbito vascular que utiliza ácido ribonucleico de interferencia. Se trata de un ácido ribonucleico pequeño bicatenario sintético que, administrado de forma subcutánea, interfiere en el ácido ribonucleico que codifica la PCSK9. Este mecanismo produce una disminución de la concentración de esta proteína, lo que hace que se incremente el reciclado y la expresión del receptor del cLDL en la superficie celular de los hepatocitos, aumentando la recaptación de cLDL y reduciendo sus niveles circulantes²⁵. Su efecto frente a PCSK9 se mantiene varios meses, lo que permite su administración en 2 inyecciones al año (excepto la segunda dosis, que ha de pautarse a los 3 meses). Se trata de una terapia que reduce las concentraciones de cLDL en torno al 50%, junto con un descenso importante del resto de otros parámetros lipídicos, como ApoB (39%), Lp(a) (19%) o colesterol no-HDL (43%)²⁶. Aunque se encuentran en marcha estudios específicos para evaluar la capacidad de inclisiran de reducir los eventos vasculares, teniendo en cuenta su capacidad para reducir el cLDL, así como los análisis secundarios de estudios ya publicados, es razonable estimar que muy probablemente pueda ser eficaz para mejorar el pronóstico de los pacientes^{27,28}.

Tabla 1 – Estratificación del riesgo vascular

Valoración del riesgo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo extremo
Sin ninguna condición específica (< 50 años), %	< 2,5	< 2,5	2,5-7,5	≥ 7,5	
SCORE2/SCORE2-DM (50-69 años), %	< 5	< 5	5-10	≥ 10	
SCORE2-OP (> 70 años), %	< 7,5	< 7,5	7,5-10	≥ 15	
EVA ^a			Si expectativa de vida limitada, paciente muy frágil o muy anciano	Pacientes con EVA (sin criterios de riesgo extremo)	2 o más EVA EVA y ≥ 2 de los siguientes: - SCA en joven (varón/mujer < 55/65 años) - Revascularización coronaria previa - DM - Enfermedad renal crónica moderada-grave (FG < 44 o ACR 30-300) - Enfermedad polivascular - Lp(a) > 50 mg/dl
DM tipo 1 > 40 años DM tipo 2		DM < 10 años, bien controlada, sin LOD ni factores riesgo de EVA	DM sin EVA o LOD grave, que no cumplen los criterios de riesgo moderado	DM con EVA o LOD grave: - FG < 45 - FG 45-59 y ACR 30-300 - Proteinuria (ACR > 300) - Enfermedad polimicrovascular ≥ 3 localizaciones (microalbuminuria, retinopatía, neuropatía) FG < 30 FG 30-44 y ACR > 30	
Enfermedad renal Albuminuria			FG 30-44 y ACR < 30 FG 45-59 y ACR 30-300 FG ≥ 60 y ACR > 300		
Hipercolesterolemia familiar			Hipercolesterolemia familiar	Hipercolesterolemia familiar + 3 factores asociados [tabaco, DM, HTA, obesidad, Lp(a) > 50 mg/dl, > 45 años o menopausia]	Hipercolesterolemia familiar + evento vascular agudo
Estudios de imagen arteriosclerótica subclínica ^b			Calcio-Score 100-300 UA Estenosis vascular < 50%	Calcio-Score ≥ 300 UA Estenosis vascular > 50% 3-4 placas o enfermedad en diversos territorios	
Lp(a)		> 210 nmol/l (> 90 mg/dl)	> 430 nmol/l (> 180 mg/dl)		

ACR: cociente albúmina/creatinina (mg/g); DM: diabetes mellitus; EVA: enfermedad vascular aterosclerótica; FG: filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²); HTA: hipertensión arterial; Lp(a): lipoproteína (a); LOD: lesión órgano diana; SCA: síndrome coronario agudo; UA: unidades Agatston.

^a Cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica, enfermedad aneurismática, enfermedad vascular periférica.

^b Calcio coronario/placa en eco-doppler vascular (carotídeo-femoral).

Por otro lado, el ácido bempedoico consigue, de forma complementaria a las estatinas, aumentar la reducción de cLDL. Se trata de un profármaco administrado por vía oral una vez al día que actúa inhibiendo la enzima adenosina trifosfato-citrato liasa (paso previo al que inhiben las estatinas en la síntesis del colesterol en el hígado)²⁹. Como el ácido bempedoico es un profármaco, requiere su activación por una enzima (acil-CoA sintetasa 1), que se encuentra en el hígado, pero no en el músculo esquelético, de ahí una primera ventaja con respecto a las estatinas: la reducción de efectos adversos musculares. Reduce las concentraciones de cLDL en torno al 22%, con leves

descensos en el resto de los parámetros lipídicos, junto con una reducción significativa de la proteína C reactiva (20%). Su administración a pacientes con alto riesgo vascular que tenían intolerancia a estatinas o no estaban dispuestos a continuar este tratamiento ha demostrado una disminución de eventos vasculares³⁰. El ácido bempedoico es un fármaco con buena tolerancia, recomendándose su interrupción en caso de aparición de hiperuricemia acompañada de síntomas de gota o si persiste un aumento de las transaminasas 3 veces superior a los valores normales, y debe evitarse su administración concomitante con dosis de simvastatina > 40 mg, circunstancia esta

Tabla 2 – Resumen de las nuevas terapias farmacológicas para el tratamiento de dislipidemias

	Ácido bempedoico	Icosapento de etilo	Alirocumab	Evolocumab	Inclisirán
Estructura molecular	Profármaco	Éster etílico estable del ácido graso omega-3 ácido eicosapentaenoico	Anticuerpo monoclonal IgG1 humano	Anticuerpo monoclonal IgG2 humano	ARNpi bicatenario
Mecanismo de acción	Inhibición de la adenosina trifosfato-citrato liasa	Multifactoriales: - Mejor perfil lipoproteínas ricas en TG - Efectos antiinflamatorios - Reducción concentración macrófagos - Mejora función endotelial - Efectos antiagregantes - Aumento del grosor/estabilidad de la capa fibrosa de la placa	Inhibición de la PCSK-9	Inhibición de la PCSK-9	Mecanismo de interferencia del ARN que codifica la PCSK-9
Reducción cLDL (%) ^a	22	No efectos reseñables	49-62	55-75	48-53
Acción sobre otros parámetros lipídicos ^a	Aumento 5-6% cHDL Descenso ApoB 9% Descenso colesterol no-HDL 11% No efectos en niveles de TG, Lp(a)	Descenso 21% TG Descenso colesterol no-HDL 4% No efectos reseñables en niveles de cHDL, ApoB o Lp(a)	Aumento 8% cHDL Descenso 15% TG Descenso Lp(a) 30% Descenso ApoB 50% Descenso colesterol no-HDL 54%	Aumento 10% cHDL Descenso 30% TG Descenso Lp(a) 36% Descenso ApoB 59% Descenso colesterol no-HDL 65%	Aumento 8% cHDL Descenso 5% TG Descenso Lp(a) 19% Descenso ApoB 39% Descenso colesterol no-HDL 43%
Indicaciones	Monoterapia o en combinación con estatina u otros hipolipemiantes, o contraindicaciones/intolerancia a estatinas si no se consiguen los objetivos cLDL	Pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, TG > 150 mg/dl y cLDL 40-100 mg/dl	Hipercolesterolemia familiar heterocigótica o dislipidemia mixta no controlada ^b Intolerancia/contraindicación a estatinas ^b Enfermedad cardiovascular establecida no controlada ^b	Hipercolesterolemia familiar homocigótica/heterocigótica o dislipidemia mixta no controlada ^b Intolerancia/contraindicación a estatinas ^b Enfermedad cardiovascular establecida no controlada ^b	Hipercolesterolemia familiar heterocigótica o dislipidemia mixta no controlada Intolerancia/contraindicación a estatinas Enfermedad cardiovascular establecida no controlada ^{b,c}
Dosis, mg	180	998	75/150/300	140/420	284
Posología	Un comprimido al día	Dos comprimidos cada 12 h	Cada 2/4 semanas ^d	Cada 2/4 semanas ^d	Tres meses tras primera dosis Cada 6 meses posteriormente
Administración	Vía oral	Vía oral	Subcutánea. Autoadministrable por el paciente tras recibir formación adecuada	Subcutánea. Autoadministrable por el paciente tras recibir formación adecuada	Subcutánea. Administración hospitalaria
Ajuste de dosis	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Interacciones	Evitar con simvastatina > 40 mg	N/A	Ninguna relevante	Ninguna relevante	Ninguna relevante
Precauciones/efectos adversos	Interrumpir si gota (hiperuricemia) o transaminasas > 3 veces LSN Contraindicado en embarazo y lactancia	Mayor incidencia de fibrilación auricular y sangrados No recomendado durante embarazo/lactancia	Molestias locales en punto de punción Cuadro pseudogripal	Molestias locales en punto de punción Cuadro pseudogripal	Molestias locales en punto de punción Cuadro pseudogripal

ApoB: apolipoproteína B; ARNpi: ácido ribonucleico de interferencia pequeño; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); LSN: límite superior de la normalidad; N/A: no aplica; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SC: subcutánea; TG: triglicéridos.

^a Los datos de la acción sobre otros parámetros lipídicos provienen de estudios que son independientes entre sí, no comparativos y en poblaciones no necesariamente equivalentes. No existen estudios comparativos directos entre los nuevos fármacos hipolipemiantes entre sí.

^b Si no se consiguen los objetivos de cLDL < 100 mg/dl.

^c Según el reembolso, pero no según ficha técnica.

^d La dosis de alirocumab 300 mg SC y de evolocumab 420 mg es mensual.

que no supone realmente una limitación desde el punto de vista clínico.

Aunque clásicamente los fibratos se han utilizado para reducir la hipertrigliceridemia, son fármacos que únicamente han demostrado reducir eventos vasculares en pacientes sin tratamiento con estatinas. Además, y dado que incluso pacientes con buen control de cLDL todavía presentan un riesgo residual no desdeñable, fármacos como el icosapento de etilo pueden ayudar a reducir los eventos vasculares. Se trata de un éster etílico estable del ácido graso omega-3 ácido eicosapentaenoico que consigue reducciones en torno al 21% de los triglicéridos, pero sin efectos reseñables a nivel de cLDL u otros parámetros lipídicos³¹. Su mecanismo de acción es multifactorial, desde efectos antiinflamatorios hasta mejora de la función endotelial, pasando por efectos antiagregantes y estabilidad de la capa fibrosa de la placa aterosclerótica³². La administración de 2 cápsulas cada 12 h en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, con niveles de triglicé-

ridos séricos entre 150-499 mg/dl, tratados con estatinas y con concentraciones de cLDL 40-100 mg/dl, ha demostrado una significativa reducción de eventos vasculares, con un leve aumento en la incidencia de fibrilación auricular y hemorragias no fatales³³. Esta reducción es muy reseñable en aquellos pacientes que presentaron un síndrome coronario agudo en los 12 meses previos a su inclusión, objetivando un número de pacientes a tratar para reducir un evento tan bajo como 11³⁴. Por último, hay que destacar que estos resultados no son aplicables a otros preparados de omega-3 porque la composición es diferente.

Recomendaciones del grupo de trabajo en diferentes escenarios clínicos

A raíz de las evidencias provenientes de los diferentes ensayos clínicos y estudios de vida real, ha evolucionado la aproxima-

Reducción cLDL con diferentes tratamientos hipolipemiantes

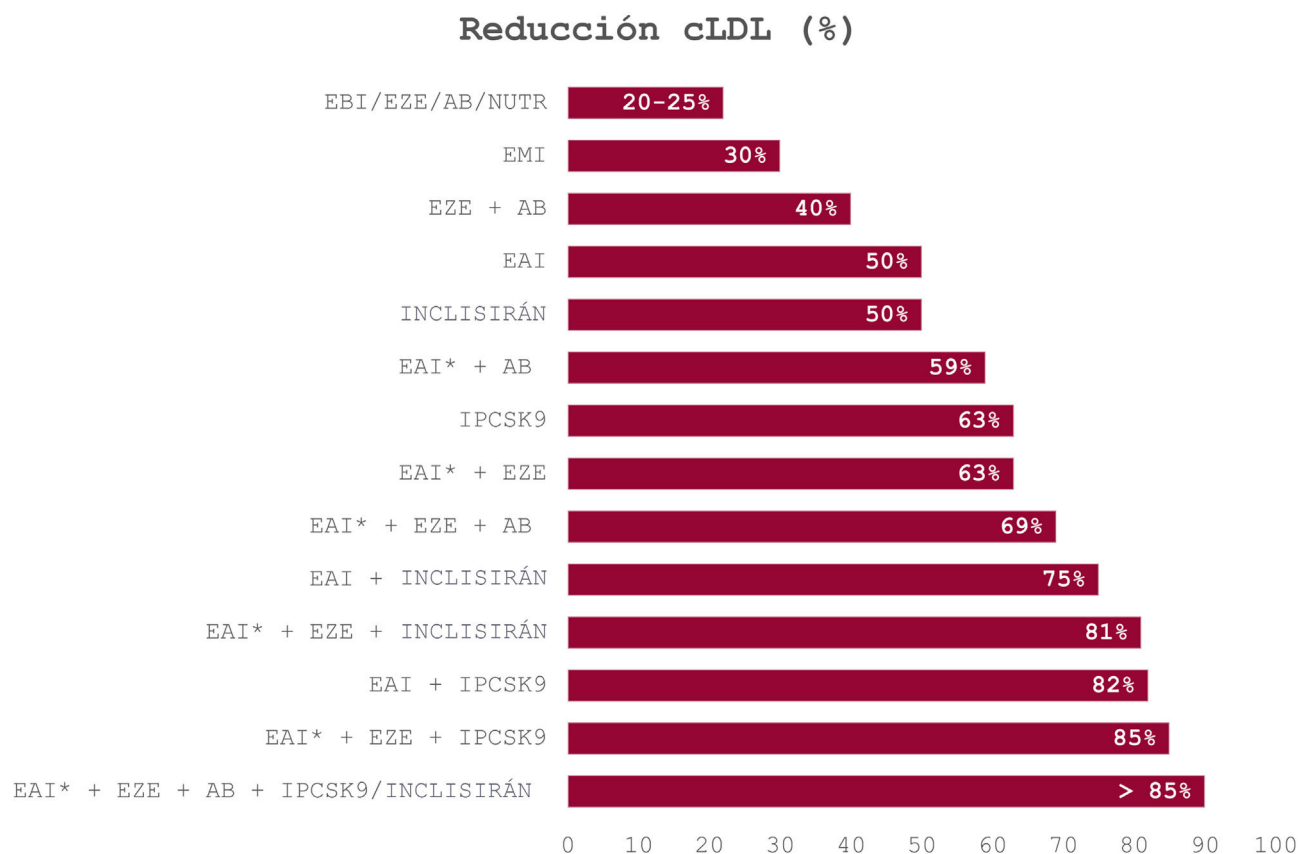


Figura 1 – Porcentaje de reducción teórica de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en función de la combinación de hipolipemiantes. La respuesta al tratamiento es individual y se recomienda que sea reevaluada mediante análisis periódicos. En el caso de concentraciones elevadas de lipoproteína (a), la eficacia de los fármacos inyectables es mayor. En pacientes de riesgo extremo, considerar priorizar fármacos inyectables (inhibidores PCSK9, inclisirán). Si el paciente ya estaba tomando estatinas, elegir uno o 2 escalones siguientes, en función de la intensidad de la misma. AB: ácido bempedoico; EAI: estatina de alta intensidad (rosuvastatina 20-40 mg, atorvastatina 40-80 mg); EBI: estatina de baja intensidad; EMI: estatina de moderada intensidad; EZE: ezetimiba; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (alirocumab, evolocumab); NUTR: combinación nutracéutica con evidencia científica.

*Incluye también rosuvastatina 10 mg.

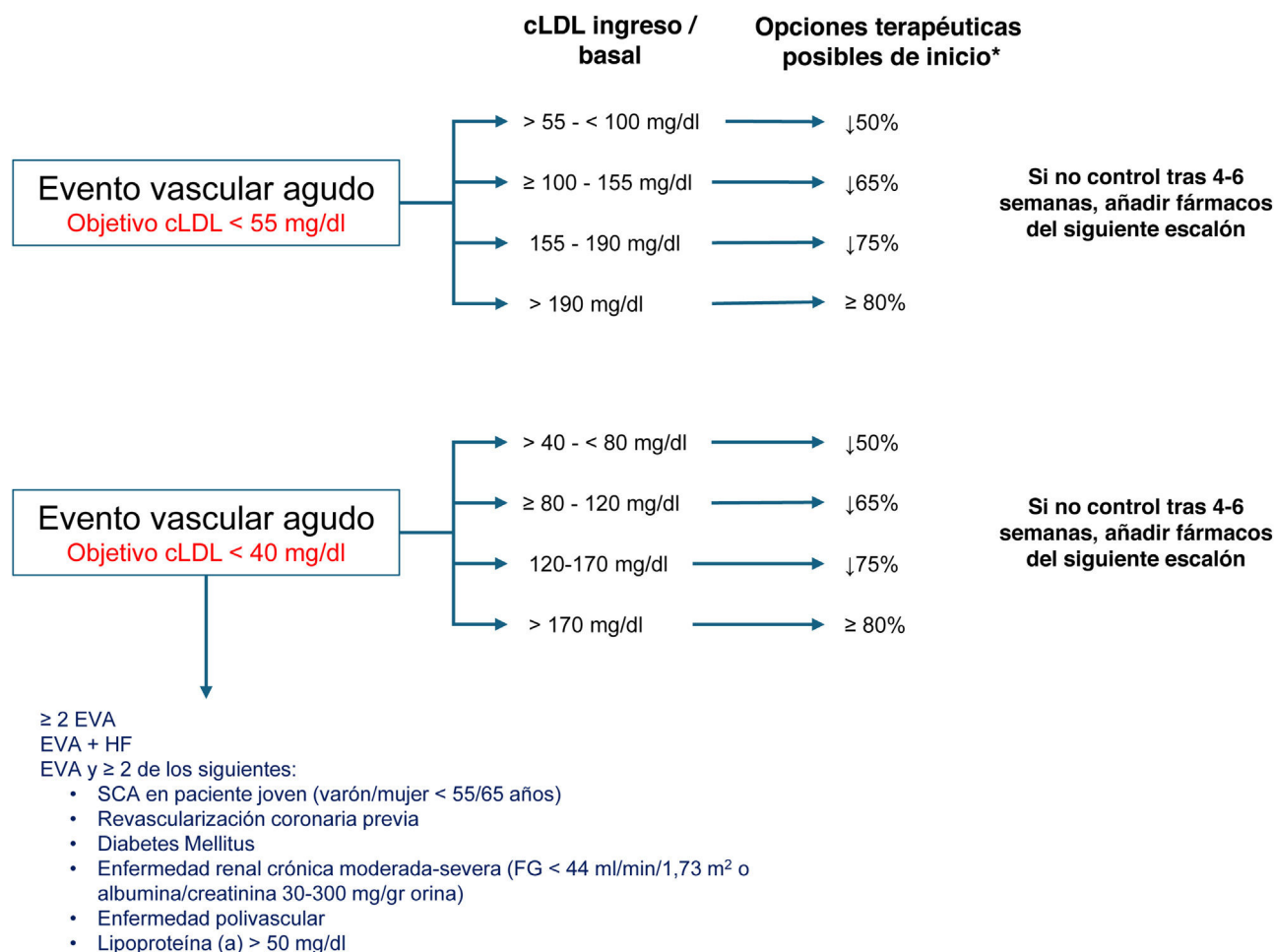


Figura 2 – Recomendaciones de tratamiento hipolipemiente tras un evento vascular agudo en pacientes con riesgo vascular muy alto o extremo. Elegir la opción terapéutica según el objetivo de reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en función de la intensidad requerida (fig. 1). cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EVA: evento vascular agudo (cerebral, cardíaco, enfermedad aneurismática o arterial periférica); FG: filtrado glomerular; HF: hipercolesterolemia familiar; SCA: síndrome coronario agudo.

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

ción al paciente con dislipidemia. De esta forma, se ha pasado de una estrategia escalonada del tratamiento hipolipemiente, como abogaban las guías europeas de dislipidemia de 2019, a una estrategia individualizada, en la que se debería pautar el tratamiento hipolipemiente de inicio para lograr los objetivos de cLDL cuanto antes, si es posible en el momento de atender al paciente, independientemente del sitio donde esto ocurra⁵. Es lo que se ha denominado estrategia Fire to Target, imprescindible en pacientes de riesgo cardiovascular alto, muy alto y extremo³⁵. Con este objetivo se publicaron en 2020 y 2021 una serie de algoritmos de tratamiento del paciente dislipidémico tanto en prevención secundaria como primaria, sencillos y fácilmente aplicables, con el fin de lograr que la mayoría de los pacientes logaran los objetivos de control de colesterol de una manera rápida y eficiente^{8,9}. De hecho, su implementación se ha asociado con un mayor grado de control en España³⁶. Sin embargo, dado que en los últimos años han aparecido nuevas evidencias que refuerzan esta estrategia, además de nuevas alternativas terapéuticas, es necesario

actualizar dichos algoritmos. Como objetivo principal de tratamiento se sigue manteniendo el cLDL, aunque también se proponen el colesterol no-HDL y la ApoB como objetivos alternativos. Los objetivos terapéuticos varían en función del riesgo vascular del paciente, como se describe en las figuras 1-4. Se ha dividido en 5 categorías de riesgo a los pacientes: bajo, moderado, elevado, muy elevado y extremo. Se mantienen, por tanto, las categorías de riesgo propuestas por las guías europeas de dislipidemias de 2019 y de prevención cardiovascular de 2021, y se añade específicamente la categoría de riesgo extremo, con un objetivo de cLDL < 40 mg/dl que, aunque era el objetivo que ya se recomendaba previamente en pacientes con 2 eventos vasculares (en el mismo o distinto territorio), dicha categoría se han ampliado a más pacientes^{5,6}.

Para conseguir el objetivo de cLDL, se han dividido las terapias hipolipemientes, solas o en combinación, en función de su capacidad para reducir el cLDL, con un código de colores asociado. Considerando el cLDL basal del paciente y el objetivo final, se indica, según el código de colores, la reducción por-

EVENTO VASCULAR CRÓNICO

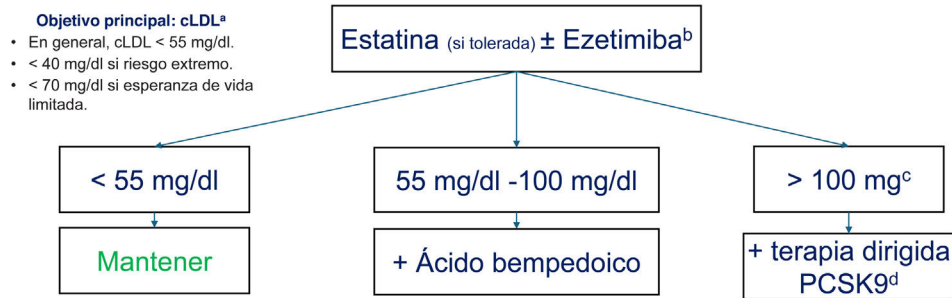


Figura 3 – Recomendaciones de tratamiento hipolipemiante tras un evento vascular «crónico» en pacientes con riesgo vascular muy alto o extremo. Elegir la opción terapéutica según el objetivo de reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en función de la intensidad requerida (fig. 1). EVA: evento vascular agudo (cerebral, cardíaco, enfermedad aneurismática o arterial periférica); FG: filtrado glomerular; HF: hipercolesterolemia familiar; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SCA: síndrome coronario agudo; TG: triglicéridos.

^a Reducción del riesgo de eventos vasculares en pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad arteriosclerótica y con un riesgo alto de eventos vasculares con tratamiento optimizado y cLDL 40-100 mg/dl, con TG 150-499 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas u otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas icosapento de etilo.

^b Si intolerancia parcial o total a estatinas, considerar la triple o doble terapia oral de inicio con ± estatinas + ezetimiba + ácido bempedoico. Si el paciente ya estaba tomando estatinas, elegir uno o 2 escalones siguientes, en función de la intensidad de la misma.

^c > 70 mg/dl si ≥ 1 de las siguientes circunstancias:

- ≥ 2 EVA
- EVA + HF
- EVA y ≥ 2 de los siguientes:
 - SCA en paciente joven (varón/mujer < 55/65 años)
 - Revascularización coronaria previa
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedad renal crónica moderada-grave (FG < 44 ml/min/1,73 m² o albúmina/creatinina 30-300 mg/g orina)
 - Enfermedad polivascular
 - Lipoproteína (a) > 50 mg/dl

^d Alirocumab, evolocumab, inclisiran.

Elegir en función de:

- Capacidad de reducir cLDL
- Evidencia sobre eventos vasculares
- Adherencia al tratamiento
- Experiencia
- Preferencias del paciente.

centual necesaria para alcanzar dichos objetivos. Si el paciente ya estaba tomando estatinas, se debería elegir uno o 2 escalones siguientes, en función de la intensidad de la estatina que tomara el paciente. Por otra parte, si bien en todo paciente se tienen que recomendar cambios en el estilo de vida, en el caso de pacientes de riesgo bajo o moderado se podrá esperar 3 meses y valorar la respuesta antes de iniciar tratamiento hipolipemiante farmacológico, pero en el resto de los casos se iniciará directamente el tratamiento farmacológico. Cuando haya varias alternativas terapéuticas que produzcan una misma reducción de cLDL, se tendrán en cuenta distintos factores, incluyendo evidencias sobre eventos vasculares, seguridad, posología y costes, entre otros. En lo que respecta a las terapias que actúan frente a PCSK9 (alirocumab, evolocumab, inclisiran), la decisión de qué fármaco utilizar va a venir determinada por la intensidad buscada en la reduc-

ción de las concentraciones de cLDL, su evidencia actual sobre eventos vasculares, la experiencia de uso, la importancia de la adherencia al tratamiento, la facilidad en la mejora de la continuidad asistencial, el coste y, finalmente, las preferencias del paciente (fig. 5).

Aspectos específicos a considerar en poblaciones especiales

Enfermedad renal crónica

Entre las anomalías lipídicas características de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se encuentran niveles elevados de triglicéridos, disminuidos de cHDL y la presencia de partículas cLDL pequeñas y densas³⁷. Estas anomalías

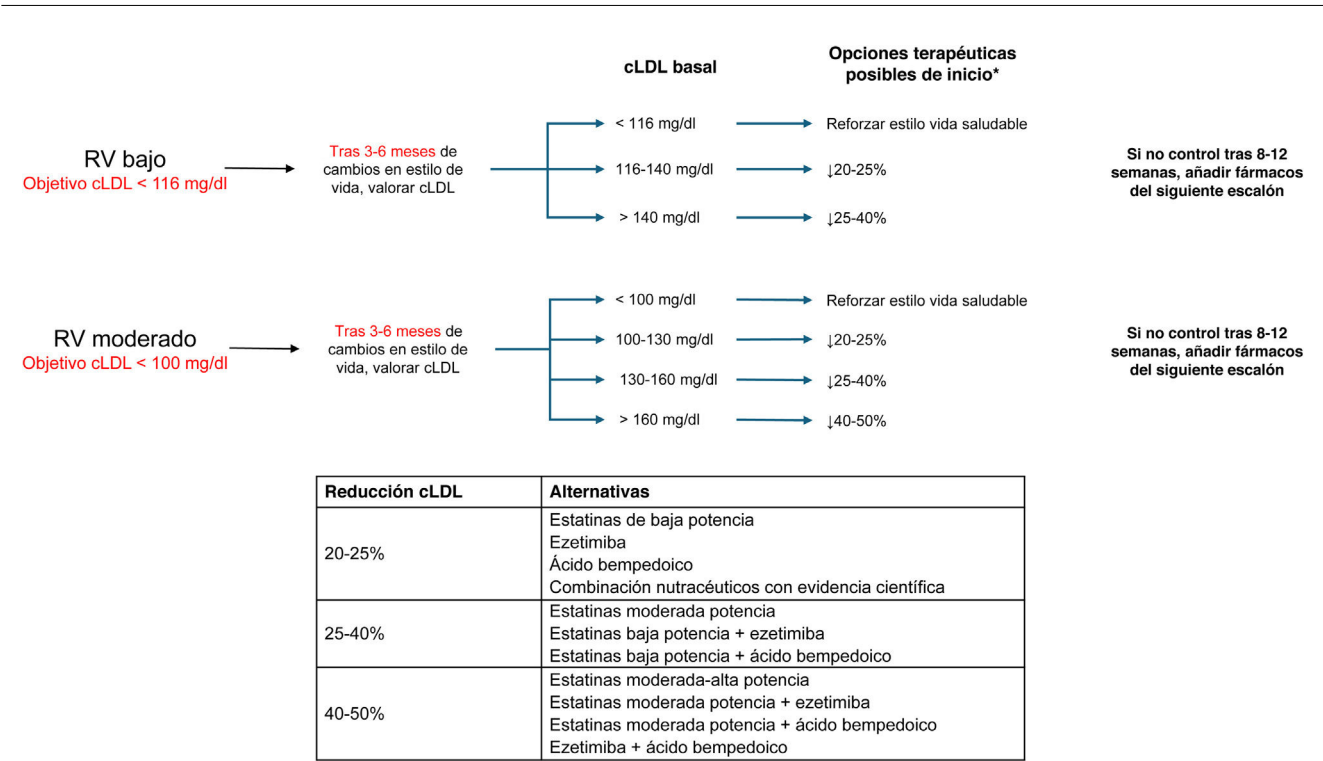


Figura 4 – Recomendaciones de tratamiento hipolipemiantes en pacientes con riesgo vascular (RV) bajo, moderado y alto. Elegir la opción terapéutica según el objetivo de reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en función de la intensidad requerida (fig. 1).
***Si el paciente ya estaba tomando estatinas, elegir uno o 2 escalones siguientes, en función de la intensidad de la misma.**

lipídicas imitan y se solapan con la enfermedad metabólica y la diabetes como causa más prevalente de ERC. La ERC se considera un equivalente de enfermedad vascular, por lo que las recomendaciones avalan una intensa reducción de las concentraciones de cLDL acorde al filtrado glomerular³⁸. En la práctica clínica, las recientes guías KDIGO 2024 aún recomiendan una estrategia denominada *Fire and Forget* en la que todos los pacientes con ERC > 50 años con filtrado glomerular < 60 ml/min que no reciban diálisis crónica deben ser tratados con estatinas o con una combinación de estatinas y ezetimiba, independientemente del cLDL basal³⁹. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan objetivos de cLDL < 70 mg/dl (ApoB, < 80 mg/dl; colesterol no-HDL, < 100 mg/dl) para el estadio 3 de ERC y cLDL < 55 mg/dl (ApoB, < 65 mg/dl; colesterol no-HDL, < 85 mg/dl) para los estadios 4/5 de ERC en combinación con una reducción de al menos el 50% del cLDL basal^{5,6}. También se recomienda el tratamiento con estatinas a los receptores de trasplante renal, aunque la evidencia de los ensayos es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas en los pacientes que requieren diálisis, pero debe continuarse si se ha prescrito antes. Es importante señalar que la eficacia vascular de la reducción del cLDL disminuye con el deterioro progresivo de la función renal y se pierde en pacientes con enfermedad renal terminal^{38,40}. Los mecanismos responsables de este descenso de la eficacia del tratamiento hipolipemiante con la ERC progresiva siguen sin conocerse del todo, pero pueden ser atribuibles al riesgo competitivo de causas no vasculares de la enfermedad o a la posible irreversibilidad del proceso ate-

rosclerótico mediante la reducción de cLDL cuando la ERC es terminal (existiendo un protagonismo relativamente menor de cLDL y la relevancia de cHDL bajo y disfuncionante). En consecuencia, actualmente se están explorando otros factores de riesgo predominantes, como la inflamación y el estrés oxidativo, como posibles dianas terapéuticas en la población con ERC. Respecto al tratamiento con nuevos fármacos hipolipemiantes, es relevante destacar los resultados de los análisis de subgrupos de los ensayos FOURIER y ODYSSEY^{41,42}. En el primero, en pacientes con filtrado glomerular < 59 ml/min, evolocumab no reducía la incidencia del objetivo primario significativamente, y solo lo conseguía con el secundario. En el segundo, quizás por el menor descenso de cLDL, no había reducción significativa de eventos vasculares en estos pacientes.

Obesidad

La obesidad visceral y los depósitos ectópicos de grasa están íntimamente asociados a la dislipidemia aterogénica, un trastorno lipídico específico caracterizado por cambios cuantitativos y cualitativos de las lipoproteínas plasmáticas, impulsada principalmente por los efectos de la resistencia a la insulina y las adipocinas proinflamatorias⁴³. La dislipidemia de la obesidad, caracterizada por concentraciones disminuidas de cHDL, hipertrigliceridemia y partículas pequeñas y densas de cLDL, es responsable en parte del elevado riesgo vascular residual de esta situación clínica. Este riesgo residual puede explicarse, al menos en parte, por la dislipidemia ate-

VALORACIÓN DE RIESGOS											
SCORES		Enfermedad renal Albuminuria		Enfermedad vascular aterosclerótica		Hipercolesterolemia familiar		Diabetes Mellitus		Lp (a)	
		Riesgo Bajo		Riesgo Moderado		Riesgo Alto		Riesgo Muy Alto		Riesgo Extremo	
Placa											
Objetivo		LDL Col no HDL APO B									
Recomendaciones (aproximación inicial) Dieta y cambio estilo de vida		LDL-c basal →		↓ LDL-c		LDL-c basal →		↓ LDL-c		LDL-c basal →	
		<116	=	100-130		>70-100		>55 y <100		>40 y <80	
		116-140		130-160		100-130		>100-155		>80 – 120	
		>140		>160		130-160		155-190		120 – 170	
Revisión		8 - 12 semanas		6 - 8 semanas		4 - 6 semanas					
Reducción LDL-c con diferentes tratamientos hipolipemiantes											
	20-25%	26-39%	40-49%	50-59%	60-69%	70-75%	80%	80-85%	85%	>85%	
Tolera estatinas	EBI EZE AB Nutracéuticos	EMI EBI + EZE EBI + AB	EM-AI EMI + EZE EMI + AB	EAI +/- EZE	EAI* + EZE EAI* + EZE+ AB	EAI + inclisiran	EAI* + EZE + inclisiran	EAI + iPCSK9	EAI* + EZE + iPCSK9	EAI* + EZE + iPCSK9 + AB	
No tolera estatinas			EZE + AB	Inclisiran	iPCSK9 EZE + Inclisiran	EZE + iPCSK9		EZE + iPCSK9			

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

No se ha usado inteligencia artificial.

Contribución de los autores

D. Vivas y C. Escobar han contribuido de igual manera al manuscrito. Todos los autores cumplen con los siguientes requisitos: a) contribuyeron sustancialmente a la concepción y el diseño del artículo; b) redactaron el artículo o hicieron una revisión crítica de su contenido intelectual; c) dieron la aprobación final a la versión que se publicará, y d) accedieron a asumir responsabilidades sobre todos los aspectos del artículo y a investigar y resolver cualquier cuestión relacionada con la exactitud y veracidad de cualquier parte del trabajo.

Conflicto de intereses

D. Vivas: honorarios por ponencias de Daiichi Sankyo, Amgen, Sanofi y Novartis; labores de consultoría para Daiichi Sankyo y Novartis. C. Escobar: honorarios por ponencias de Amgen, Almirall, Novartis, Sanofi, Daiichi-Sankyo y Viatris. A. Cordero: honorarios por ponencias de AstraZeneca, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Boehringer Ingelheim, MSD, Daiichi Sankyo, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi y Amarin; labores de consultoría para AstraZeneca, Ferrer, Sanofi, Amgen, Novartis, Lilly, Novo Nordisk y Amarin; pagos por testimonio de experto de Amgen, Daiichi-Sankyo y Novartis; apoyos para asistencia a reuniones o viajes de AstraZeneca, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Boehringer Ingelheim, MSD, Daiichi-Sankyo, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi y Amarin. R. Fernández-Olmo declara no tener conflictos de interés. A. Oterino: honorarios por ponencias de Daiichi Sankyo, Novartis, Amgen y Amarin. A. Blanco-Echevarría: honorarios por ponencias de Daiichi Sankyo, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk y Novartis. M. Botana declara no tener conflictos de interés. D. Escribano: honorarios por ponencias de Daiichi Sankyo, Viatris, Servier, Almirall y Novartis. M.M. Freijo declara no tener conflictos de interés. P. Martínez-Losas: honorarios por ponencias de Daiichi Sankyo y Novartis. V. Pascual: honorarios por ponencias de Daiichi Sankyo, Amarin, Esteve, Ferrer, Servier y Viatris. B. Quiroga: honorarios por ponencias de Vifor Pharma, Astellas, Amgen, Bial, Ferrer, Novartis, AstraZeneca, Sandoz, Esteve, Sanofi-Genzyme, Otsuka; labores de consultoría para Vifor Pharma, Astellas, Amgen, Bial, Ferrer, Novartis, AstraZeneca, Sandoz, Esteve, Sanofi-Genzyme, Otsuka; apoyos para asistencia a reuniones o viajes de Vifor Pharma, Astellas, Amgen, Bial, Ferrer, Novartis, AstraZeneca, Sandoz, Esteve, Sanofi-Genzyme, Otsuka; participación en monitorización de eventos de seguridad o consejos asesores: Vifor Pharma, Astellas, Amgen, Bial, Ferrer, Novartis, AstraZeneca, Sandoz, Esteve, Sanofi-Genzyme, Otsuka. C. Sánchez-Peinador: declara no tener conflictos de interés. M. Torres-Fonseca: declara no tener conflictos de interés. R. Freixa-Pamias: honorarios por ponencias de Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi, Amgen y Organon; consultoría para Daiichi-Sankyo y Novartis. V. Barrios: honorarios por ponencias de Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi y Viatris; consultoría para Amgen, Daiichi-Sankyo,

tis, Sanofi y Viatris; consultoría para Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis y Viatris; apoyos para asistencia a reuniones y/o viajes de Amgen, Daiichi-Sankyo y Viatris. G. Barón-Esquivias: no declara conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021 (Atlas Writing Group, European Society of Cardiology). *Eur Heart J*. 2022;43:716-799.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.
3. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-494.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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;376:1670-1681.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3337.
7. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720-3826.
8. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:161-167.
9. Barrios V, Escobar C, Anguita M, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico en pacientes en prevención primaria. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *REC CardioClinics*. 2021;56:118-128.
10. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146.
11. Ray KK, Molemans B, Schoonen M, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: The DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279-1289.
12. Campuzano R, Barrios V, Mostaza JM, 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. *Eur Heart J*. 2022;43(Suppl 2), ehac544.2672 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2672>
13. Anguita M, Gómez-Doblas JJ, Barrios V. Control of LDL-C levels after an acute coronary syndrome in Spain. Are the available treatments adequately used? *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:185-198.
14. Massana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res*. 2023;190:106738.
15. Pérez de Isla L, Díaz-Díaz JL, Romero MJ, et al. Alirocumab and coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with

- familial hypercholesterolemia: The ARCHITECT study. *Circulation*. 2023;147:1436-1443.
16. Nambi V, Bhatt DL. Primary prevention of atherosclerosis: Time to take a selfie? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2992-2994.
 17. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of carotid plaque score and coronary artery calcium score for predicting cardiovascular disease events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005179.
 18. Arrobas T, Guijarro C, Campuzano R, et al. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles. ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico? *REC CardioClinics*. 2023;58:119-128.
 19. Lau FD, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its significance in cardiovascular disease: A review. *JAMA Cardiol*. 2022;7:760-769.
 20. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce Lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2022;387:1855-1864.
 21. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: A convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50(Suppl):S172-S177.
 22. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1870-1882.
 23. Schwartz GG, Steg G, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.
 24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
 25. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017;376:41-51.
 26. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-1519.
 27. Cordero CG, Santos-Gallego CG, Fácila L, et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with inclisiran. *Atherosclerosis*. 2020;313:76-80.
 28. Ray K, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: A patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44:129-138.
 29. Escobar C, Barrios V, Ariza A, Campuzano R, Gámez JM, Mostaza JM. Empleo del ácido bempedoico en los pacientes con dislipemia. Una aproximación práctica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2021;21:1-7.
 30. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-1364.
 31. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: Final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J*. 2020;41:3925-3932.
 32. Sherratt SCR, Libby P, Budoff MJ, Bhatt DL, Mason RP. Role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: The debate continues. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25:1-17.
 33. Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
 34. Sayah N, Bhatt D, Miller M, et al. Icosapent ethyl following acute coronary syndrome: The REDUCE-IT trial. *Eur Heart J*. 2024;45:1173-1176.
 35. Banach M, Surma S, Toth PP, endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease - the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023;19:1602-1615.
 36. Escobar C, Barrios V, Cosin-Sales J, et al. Impact of the Spanish consensus for improving lipid control on patients admitted for an acute coronary syndrome. *J Clin Lipidol*. 2023;17:756-764.
 37. Pandya V, Rao A, Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J Nephrol*. 2015;4:83-91.
 38. Schuett K, Marx N, Lehrke M. The cardio-kidney patient: Epidemiology, clinical characteristics and therapy. *Circ Res*. 2023;132:902-914.
 39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024;105:S117-S314.
 40. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829-839.
 41. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2961-2970.
 42. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: Prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2020;41:4114-4123.
 43. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019;92:71-81.
 44. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2008;5:319-335.
 45. Climent E, Benaiges D, Goday A, et al. Morbid obesity and dyslipidaemia: The impact of bariatric surgery. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32:79-86.