

## REC: CardioClinics

[www.reccardioclinics.org](http://www.reccardioclinics.org)

## Artículo especial

# Recomendaciones para mejorar el control lipídico en pacientes en prevención primaria. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología



Vivencio Barrios<sup>a,\*</sup>, Carlos Escobar<sup>b</sup>, Manuel Anguita<sup>c</sup>, Vicente Ignacio Arrarte Esteban<sup>d</sup>, Raquel Campuzano Ruiz<sup>e</sup>, Juan Cosín-Sales<sup>f</sup>, M. Isabel Egocheaga Cabello<sup>g</sup>, José María Gámez<sup>h</sup>, Carlos Guijarro<sup>i</sup>, José M. Mostaza<sup>j</sup>, Juan Carlos Obaya Rebollar<sup>k</sup>, Vicente Pallarés-Carratalá<sup>l</sup>, María Seoane Vicente<sup>m</sup>, Pedro Valdivielso<sup>n</sup> y Ángel Cequier<sup>o</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>e</sup> Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

<sup>g</sup> Centro de Salud Isla de Oza, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España

<sup>i</sup> Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

<sup>j</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid, España

<sup>k</sup> Centro de Salud La Chopera, Alcobendas, Madrid, España

<sup>l</sup> Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón, España

<sup>m</sup> Centro de Salud Acequión, Torrevieja, Alicante, España

<sup>n</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>o</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 26 de enero de 2021

Aceptado el 17 de febrero de 2021

On-line el 19 de marzo de 2021

## Palabras clave:

Colesterol LDL

Prevención primaria

Tratamiento hipolipidemiante

## RESUMEN

La reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con el tratamiento hipolipidemiante ha demostrado disminuir el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento, tanto en prevención primaria como secundaria. Desafortunadamente, un gran número de pacientes no logran los objetivos de control recomendados. Esto se debe principalmente a un uso insuficiente de las terapias hipolipidemiante actualmente disponibles. Aunque la base del tratamiento lo constituyen los cambios hacia un estilo de vida más saludable, en numerosas ocasiones esto no es

Abreviaturas: cLDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV, cardiovascular; Lp(a), lipoproteína a; SCA, síndrome coronario agudo.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vivenciobarrios@gmail.com](mailto:vivenciobarrios@gmail.com) (V. Barrios).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.02.006>

2605-1532/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

suficiente y es necesario añadir un tratamiento hipolipidemiante para alcanzar estos objetivos. Por estos motivos, en el presente documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología se proponen 4 algoritmos de abordaje en función del riesgo cardiovascular de los pacientes, sencillos y fácilmente aplicables, con el objetivo de lograr que la mayoría de los pacientes en prevención primaria cumplan los objetivos de control de colesterol de manera rápida y eficiente.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Recommendations to improve lipid control in primary prevention patients. A consensus document of the Spanish Society of Cardiology

### A B S T R A C T

#### Keywords:

LDL cholesterol

Primary prevention

Lipid lowering therapy

The reduction of low-density lipoprotein cholesterol with lipid lowering therapy has demonstrated to decrease the risk of developing cardiovascular complications during the follow-up in primary and secondary prevention. Unfortunately, a great number of patients do not achieve recommended targets. This is mainly due to an insufficient use of the lipid-lowering therapy currently available. Although healthy life style changes are the basis of the treatment, in many cases this is not enough and it is necessary to add lipid lowering drugs to attain these targets. For these reasons, the current consensus document of the Spanish Society of Cardiology proposes 4 simple and feasible decision-making algorithms according to cardiovascular risk, with the aim of attaining cholesterol goals in the majority of primary prevention patients in a rapid and efficient way.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

A pesar de que en los últimos años la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (CV) ha disminuido, estas continúan siendo la primera causa de muerte en nuestro país<sup>1</sup>. Numerosas evidencias demuestran que el aumento de colesterol, en particular el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y al conjunto de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, no solo aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad CV aterosclerótica, sino que constituyen la base etiopatogénica de la aterosclerosis<sup>2-4</sup>.

En estudios previos se ha objetivado que un mejor control de los factores de riesgo CV, en especial la hipertensión arterial y la dislipidemia, ha contribuido de manera importante a la reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica ajustada por edad<sup>5,6</sup>. De hecho, la reducción del cLDL mediante el tratamiento hipolipidemiante se ha asociado a un descenso significativo de los eventos CV mayores, tanto en prevención primaria como secundaria, independientemente de la edad<sup>7,8</sup>. Además, este beneficio no dependería del tratamiento hipolipidemiante concreto, sino de su eficacia para reducir el cLDL<sup>9</sup>.

Desafortunadamente, el control de cLDL, tanto en prevención primaria como secundaria, es francamente mejorable, no solo en España, sino también en los países de nuestro entorno<sup>10-13</sup>, lo que se asocia a un mayor riesgo de presentar complicaciones CV, e incrementa de manera importante el gasto sanitario<sup>14,15</sup>. Esto cobra más relevancia, si cabe, durante la pandemia por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), donde se ha objetivado un

incremento de la mortalidad hospitalaria en los pacientes con infarto de miocardio, posiblemente facilitado, al menos en parte, por una asistencia limitada y un peor control de los factores de riesgo CV<sup>16</sup>. Además, se ha comunicado que en los pacientes hospitalizados por la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19), el tratamiento con estatinas previo al ingreso hospitalario se asocia con un menor riesgo de enfermedad grave y una menor mortalidad<sup>17,18</sup>.

En Francia se publicaron unos algoritmos de tratamiento con el objetivo de optimizar el tratamiento hipolipidemiante tras un síndrome coronario agudo (SCA)<sup>19</sup>. La aplicación de estos algoritmos entre febrero del 2017 y septiembre del 2018 se tradujo en que el 50% de los pacientes alcanzó un cLDL <55 mg/dl y el 66% un descenso de al menos el 50% de cLDL, y que esta mejoría persistía a los 5 meses de seguimiento<sup>20</sup>. Más recientemente, la Sociedad Española de Cardiología (SEC) ha propuesto 3 algoritmos de abordaje sencillos y prácticos, con el objetivo de optimizar el tratamiento hipolipidemiante en todo el espectro de pacientes con cardiopatía isquémica (escenario agudo, crónico con riesgo CV extremo y crónico con riesgo CV muy elevado), con la doble finalidad de mejorar las cifras de control del cLDL y hacerlo lo antes posible, ya que el beneficio no solo depende de la magnitud de la reducción de cLDL, sino también del tiempo en el que se consigue dicho descenso<sup>21</sup>. Además, para facilitar su implementación, se ha creado la aplicación de acceso libre «Control lipídico»<sup>22</sup>. Empleando este consenso, en un estudio en el que se incluyó a 2.285 pacientes con SCA ingresados de forma consecutiva en un hospital terciario en Murcia, se ha objetivado que aproximadamente la

mitad de los pacientes deberían recibir tratamiento hipolipidemiante con estatinas de alta intensidad (reducción del cLDL  $\geq 50\%$ ) más ezetimiba al alta hospitalaria<sup>23</sup>.

Asimismo, se ha descrito que el tratamiento hipolipidemiante precoz en prevención primaria en pacientes jóvenes se traduce en una reducción del riesgo CV a largo plazo<sup>24,25</sup>, lo que enfatiza la necesidad de lograr precozmente los objetivos de cLDL también en prevención primaria. Las guías europeas de dislipidemia de 2019 proponen un sistema de tratamiento escalonado, lo que podría retrasar la consecución de los objetivos de cLDL, sobre todo en los pacientes con mayor riesgo CV<sup>4</sup>. Recientemente, la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology han propuesto varios algoritmos de tratamiento de las dislipidemias en función del riesgo CV<sup>26</sup>. Sin embargo, emplean una escala de estratificación del riesgo CV diferente de la europea, por lo que es difícil su aplicación en nuestro medio. Por lo tanto, se hace necesaria la creación de algoritmos específicos en prevención primaria para mejorar la aproximación de estos pacientes en nuestro medio de una manera rápida y eficiente. En el presente documento de consenso de la SEC se presentan varios algoritmos para la optimización del tratamiento hipolipidemiante en prevención primaria en función del riesgo CV. Para ello se contó con la participación de expertos en el campo de la dislipidemia de diferentes especialidades (cardiología, medicina interna y atención primaria).

### Estratificación del riesgo cardiovascular

Las guías de la *European Society of Cardiology* y la *European Society of Atherosclerosis* para el tratamiento del paciente con dislipidemia recomiendan la estratificación del riesgo CV mediante las tablas *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE) que, en el caso de España, correspondería a las regiones europeas con riesgo bajo<sup>4</sup>.

Considerando la información disponible de diferentes estudios, en el presente consenso se ha decidido añadir ciertos perfiles de pacientes a la tabla de riesgo CV propuesta por las guías europeas de dislipidemia. En la enfermedad renal crónica no solo el descenso del filtrado glomerular, sino también la presencia de albuminuria, incrementan el riesgo CV<sup>27</sup>. Por este motivo, consideramos que aquellos pacientes con un filtrado glomerular 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria  $\geq 30$  mg/g, tendrían un riesgo CV muy elevado. Por otra parte, en el paciente hipertenso, la presencia de daño orgánico asociado (hipertrofia ventricular izquierda o oligoalbuminuria) le conferiría un riesgo CV elevado<sup>28</sup>. Los niveles elevados de lipoproteína a (Lp[a]) se asocian con un riesgo aumentado de presentar eventos CV. De acuerdo con las guías europeas de dislipidemia, los sujetos con niveles de Lp(a)  $> 180$  mg/dl tienen un riesgo similar de desarrollar enfermedad CV ateroesclerótica al de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, por lo que una Lp(a)  $> 180$  mg/dl asociada a un factor de riesgo CV debería considerarse como de riesgo CV elevado<sup>4</sup>. De acuerdo con las tablas SCORE de países de bajo riesgo, los varones no fumadores, con una presión arterial sistólica 120 mmHg, un colesterol total 155 mg/dl, en ausencia de otros factores de riesgo y sin enfermedad CV, a partir de los 55 años tendrían una puntuación SCORE

de 1%. En el caso de las mujeres, esto ocurriría a los 60 años<sup>4</sup>. Por este motivo, se ha especificado que los varones  $> 55$  años o las mujeres  $> 60$  años sin otros factores de riesgo ni enfermedad CV se deben considerar de riesgo moderado. En la [tabla 1](#) también se ha especificado aquellos factores que deberían considerarse como modificadores de riesgo al alza<sup>4,24,29,30</sup>.

En cuanto a los objetivos de control, en consonancia con las guías europeas de dislipidemia, proponemos un cLDL  $< 55$  mg/dl y una reducción de al menos el 50% en los sujetos con un riesgo CV muy elevado, un cLDL  $< 70$  mg/dl y una reducción de al menos el 50% en los individuos con un riesgo CV elevado, un cLDL  $< 100$  mg/dl en caso de riesgo CV moderado y un cLDL  $< 116$  mg/dl si el riesgo CV es bajo<sup>4</sup>.

### Tratamientos para reducir el cLDL

En todo paciente con dislipidemia se deben promover los cambios en el estilo de vida, incluyendo la dieta mediterránea, la abstención del tabaco, la realización de ejercicio físico, la pérdida de peso en caso de sobrepeso u obesidad, además del control del resto de los factores de riesgo CV<sup>4</sup>.

En cuanto a la dieta, se recomienda que esta sea saludable, con bajo contenido en grasas saturadas y rica en productos integrales, verduras, fruta y pescado. Dentro de las dietas recomendadas se encontraría la dieta mediterránea. El estudio PREDIMED demostró que la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos es capaz de reducir significativamente (en casi un 30%) la tasa de eventos CV mayores en comparación con la dieta baja en grasas<sup>31</sup>. Pero el problema principal de esta dieta enriquecida es el seguimiento y la adherencia a largo plazo<sup>32</sup>. Por tanto, el grado de respuesta para reducir el cLDL dependerá de la persistencia en relación con la misma.

En cualquier caso, en pacientes con un riesgo CV alto o muy alto, además de los cambios en el estilo de vida se debería comenzar con el tratamiento hipolipidemiante farmacológico para lograr los objetivos de cLDL. En cambio, en los pacientes con un riesgo CV bajo o moderado, se debería comenzar con los cambios en el estilo de vida y, en caso de resultar insuficientes, considerar el tratamiento hipolipidemiante. En estos casos, la demora para el inicio del tratamiento hipolipidemiante dependerá de la adherencia a la dieta y el ejercicio físico, el cLDL basal del paciente (a mayor cLDL, el tiempo de espera será menor), el riesgo CV del sujeto y si existen otros factores que puedan aumentar el riesgo CV<sup>4</sup>. Por ejemplo, en los pacientes con un riesgo CV bajo, que en su mayoría serán pacientes jóvenes, se debe discutir con el paciente la necesidad del tratamiento hipolipidemiante, insistiendo en la conveniencia de lograr unos estilos de vida saludables, sobre todo en pacientes con cifras de colesterol no muy altas, ya que con estas medidas podría ser suficiente en un número importante de sujetos.

Con respecto a los complementos alimenticios, los nutracéuticos, las guías europeas de dislipidemia señalan que en conjunto la evidencia disponible de su efecto sobre el perfil lipídico es incompleta. Entre otros nutracéuticos, destaca la levadura roja de arroz (monacolina K), que ha demostrado reducir eficazmente el cLDL. Ahora bien, la dosis más

**Tabla 1 – Estratificación del riesgo cardiovascular en sujetos en prevención primaria**

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Riesgo muy elevado | Diabetes tipo 2 con lesión microvascular o $\geq 3$ FRCV o diabetes tipo 1 > 20 años evolución<br>FG < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> o FG 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> con albuminuria $\geq 30$ mg/g<br>Hipercolesterolemia familiar con otro FRCV<br>Enfermedad vascular subclínica significativa tanto en territorio coronario como carotídeo<br>SCORE $\geq 10\%$                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Riesgo elevado     | FRCV aislado muy elevado (PAS $\geq 180/110$ mmHg; colesterol total > 310 mg/dl; cLDL > 190 mg/dl)<br>Diabetes sin lesión microvascular, pero al menos un FRCV o 10-20 años de evolución<br>Enfermedad renal crónica moderada (FG, 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> sin albuminuria)<br>HTA con LOD<br>Hipercolesterolemia familiar sin otros FRCV<br>Lipoproteína (a) $\geq 180$ mg/dl y al menos un FRCV<br>SCORE $\geq 5$ -<10% | Factores que modulan el riesgo:<br>Lipoproteína (a): entre 50 y 180 mg/dl<br>Calcificación coronaria detectada en TAC (puntuación > 100, enfermedad moderada; puntuación > 400, enfermedad grave)<br>Obesidad central<br>Antecedentes familiares ECV prematura (varón < 55 años, mujer < 60 años)<br>Sedentarismo<br>Enfermedades inflamatorias crónicas<br>Tratamiento VIH<br>Fibrilación auricular<br>Hígado graso no alcohólico<br>SAOS<br>QT/RT<br>Trastornos psiquiátricos mayores<br>Nivel socioeconómico bajo<br>Preeclampsia, parto prematuro<br>Menopausia precoz<br>Diabetes gestacional<br>Triglicéridos mantenidos $\geq 175$ mg/dl<br>Índice tobillo-brazo < 0,9 |
| Riesgo moderado    | Varón > 55 años o mujer > 60 años sin otros FRCV<br>Diabetes en jóvenes (tipo 1 < 35 años; tipo 2 < 50 años) con una duración < 10 años, sin otros FRCV ni lesión microvascular<br>SCORE $\geq 1$ -<5%                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Riesgo bajo        | SCORE < 1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; LOD: lesión de órgano diana; PAS: presión arterial sistólica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

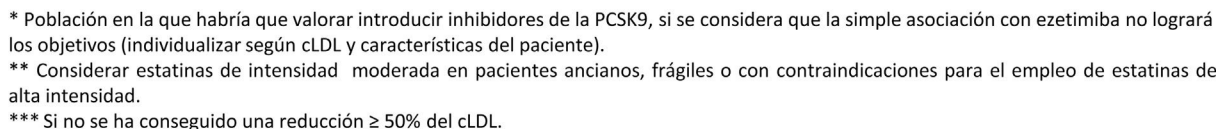
Tabla basada en Mach et al.<sup>4</sup>, Pencina et al.<sup>24</sup>, López-Fernández<sup>29</sup> y Arnett et al.<sup>30</sup>.

segura, sería la de monacolina K 3 mg, ya que dosis más altas (de 10 mg) tendrían los mismos efectos secundarios que una estatina. Por otra parte, aquellos nutracéuticos que combinen varios componentes naturales son los que tendrían una mayor eficacia<sup>33</sup>. Entre los diferentes nutracéuticos, se deberían emplear aquellos con las evidencias científicas más sólidas<sup>33,34</sup>. La indicación principal sería en pacientes de riesgo CV bajo, en los que con los cambios en el estilo de vida no es suficiente para lograr los objetivos de control de cLDL y se prefiere no emplear estatinas (preferencias del paciente, efectos secundarios a las estatinas, etc.)<sup>32</sup>.

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol a nivel hepático a través de la inhibición competitiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa. Aunque todas las estatinas comparten el mismo mecanismo, no todas reducen el cLDL con la misma intensidad. Las estatinas de alta potencia son aquellas que reducen el cLDL alrededor de un 50% desde los valores basales, las estatinas de potencia moderada reducen el cLDL un 30-50% y las estatinas menos potentes reducen el cLDL menos de un 30%<sup>4,35</sup>. No obstante, existe una importante variabilidad interindividual en la respuesta a las estatinas<sup>4</sup>. Asimismo, el riesgo de presentar efectos secundarios, principalmente a nivel hepático (elevación de transaminasas) y muscular (mialgias, elevación

de creatina-fosfofosforasa), también difiere de unas estatinas a otras. Aquellas con menos riesgo de interacciones tendrán una menor posibilidad de desarrollar efectos adversos. Así, las estatinas que no se metabolizan por el citocromo P450 (pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina) tienen un riesgo menor de interacciones<sup>4</sup>. En prevención primaria, las estatinas han demostrado mejorar el pronóstico CV. Por ejemplo, en el estudio JUPITER, en el que se incluyó aproximadamente a 18.000 pacientes sin enfermedad CV previa, con un cLDL  $\leq 130$  mg/dl y una proteína C reactiva de alta sensibilidad  $\geq 2,0$  mg/l, el tratamiento con rosuvastatina 20 mg/día, en comparación con placebo, se asoció con reducciones significativas en el riesgo de eventos CV mayores del 47%, y de la mortalidad por cualquier causa del 20%, con solo 1,9 años de seguimiento<sup>36</sup>. Por lo tanto, las estatinas constituyen el tratamiento de elección en prevención primaria en aquellos sujetos en los que no se logren los objetivos de cLDL tras haber intentado cambios en el estilo de vida, y se debe escoger aquella estatina que permita conseguir la reducción de cLDL requerida, con el mejor perfil de seguridad.

La ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol biliar o de la dieta, pero sin afectar la absorción de los nutrientes solubles en grasa<sup>4</sup>. En monoterapia, la ezetimiba 10 mg/día reduce el cLDL en torno al 15-22%, con bastante variabilidad



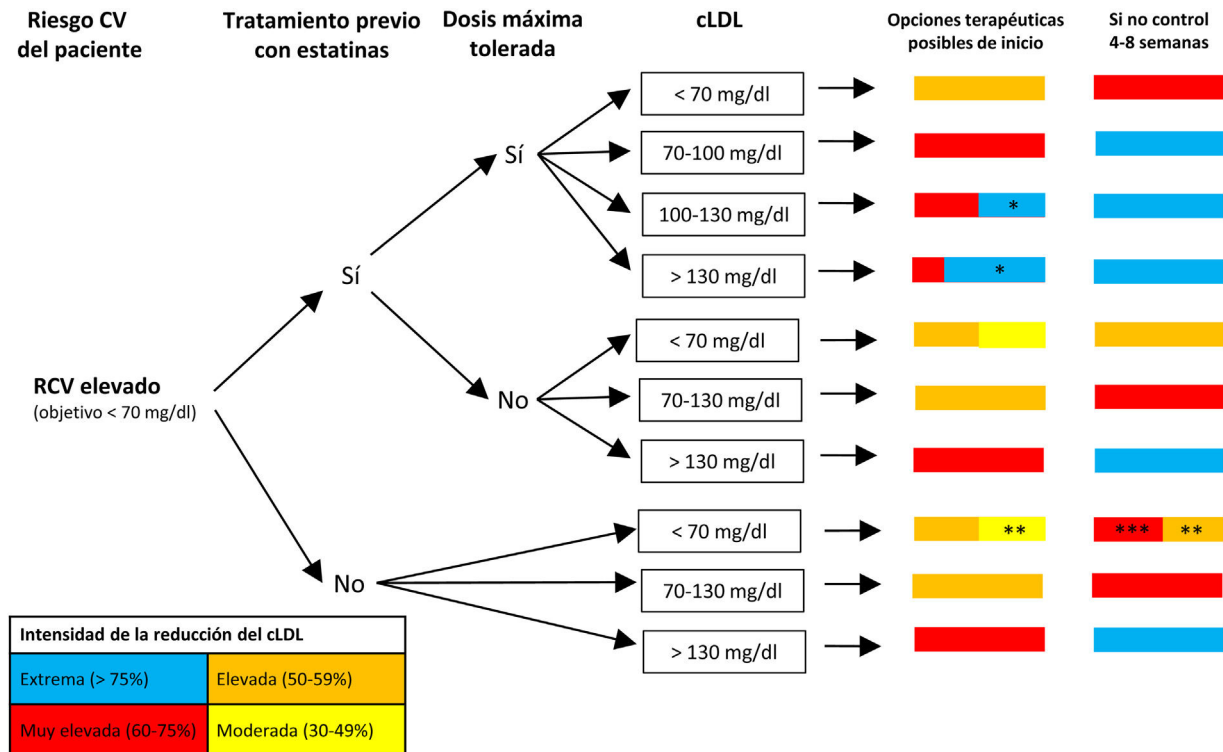
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; RCV: riesgo cardiovascular.

**Figura adaptada con permiso de Escobar et al.<sup>21</sup>.**

El ácido bempedoico inhibe la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la adenosina trifosfato citrato liasa, una enzima citosólica que se encuentra por encima de la

3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa en la vía biosintética del colesterol<sup>40</sup>. Frente a placebo, es capaz de reducir el cLDL entre un 17,4 y un 28,5%, con descensos adicionales en combinación con ezetimiba<sup>4,41</sup>. Aunque los estudios actualmente en marcha determinarán su capacidad para reducir los eventos CV, en un análisis combinado de la evidencia actualmente disponible se objetivó que el tratamiento con ácido bempedoico podría reducir el riesgo de eventos CV mayores (*hazard ratio* = 0,83; intervalo de confianza del 95%, 0,57-1,21)<sup>42</sup>. El ácido bempedoico está indicado en combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles deseados de cLDL, o solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas<sup>4,41</sup>.





\* Población en la que habría que valorar introducir anti-PCSK9, si se considera que la simple asociación con ezetimiba no logrará los objetivos (individualizar según cLDL y características del paciente).

\*\* Considerar estatinas de moderada intensidad en pacientes ancianos, frágiles o con contraindicaciones para el empleo de estatinas de alta intensidad, y en caso de reducción < 50% de cLDL, valorar añadir ezetimiba o titular estatinas.

\*\*\* Si no se ha conseguido una reducción  $\geq 50\%$  de cLDL.

**Figura 2 – Algoritmo para el abordaje del tratamiento hipolipidemiante en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Recomendaciones de la Sociedad Española de Aterosclerosis (SEA): empleo de inhibidores de la PCSK9 en prevención primaria: hipercolesterolemia familiar homocigota y cLDL > 100 mg/dl; hipercolesterolemia familiar heterocigota con  $\geq 4$  factores de riesgo asociados y cLDL > 130 mg/dl o diabetes y cLDL > 100 mg/dl; enfermedad renal crónica  $\geq 3b$  (no diálisis) con diabetes y cLDL > 130 mg/dl<sup>45</sup>. Las guías europeas de dislipidemia de 2019<sup>4</sup> no recomiendan el tratamiento con inhibidores de la PCSK9 en los pacientes de alto riesgo cardiovascular en prevención primaria.**

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ERC: enfermedad renal crónica; RCV: riesgo cardiovascular.

Figura adaptada con permiso de Escobar et al.<sup>21</sup>.

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) producen reducciones marcadas del cLDL. En el estudio FOURIER, que incluyó a pacientes con enfermedad CV aterosclerótica, en el brazo de evolocumab, la mediana de cLDL fue de 30 mg/dl, mientras que en el estudio ODYSSEY OUTCOMES, en el que se incluyó a pacientes con un SCA en los 12 meses previos, en el brazo de tratamiento con alirocumab la reducción inicial de cLDL alcanzó los 38 mg/dl. En ambos estudios, la adición del iPCSK9 al tratamiento hipolipidemiante de base se asoció con una reducción significativa del 15% en la variable primaria del estudio<sup>43,44</sup>. Las guías europeas de dislipidemia recomiendan añadir al tratamiento los iPCSK9 en caso de que no se logren los objetivos de control de cLDL con estatinas a las dosis máximas toleradas y ezetimiba en prevención secundaria (recomendación I, nivel de evidencia A), hipercolesterolemia familiar y riesgo CV muy elevado (recomendación I, nivel de evidencia C), y se podría considerar en prevención primaria, en sujetos con un riesgo CV muy elevado sin hipercolesterolemia familiar (recomendación IIb,

nivel de evidencia C)<sup>5</sup>. Recientemente, la Sociedad Española de Arteriosclerosis ha publicado unas recomendaciones de utilización de los iPCSK9 orientadas a aquellos pacientes que obtendrían un mayor beneficio con estos fármacos (fig. 1 y fig. 2)<sup>45</sup>.

En la figura 3 se resumen los diferentes tratamientos hipolipidemiantes, clasificados según su capacidad para reducir el cLDL solos o en combinación.

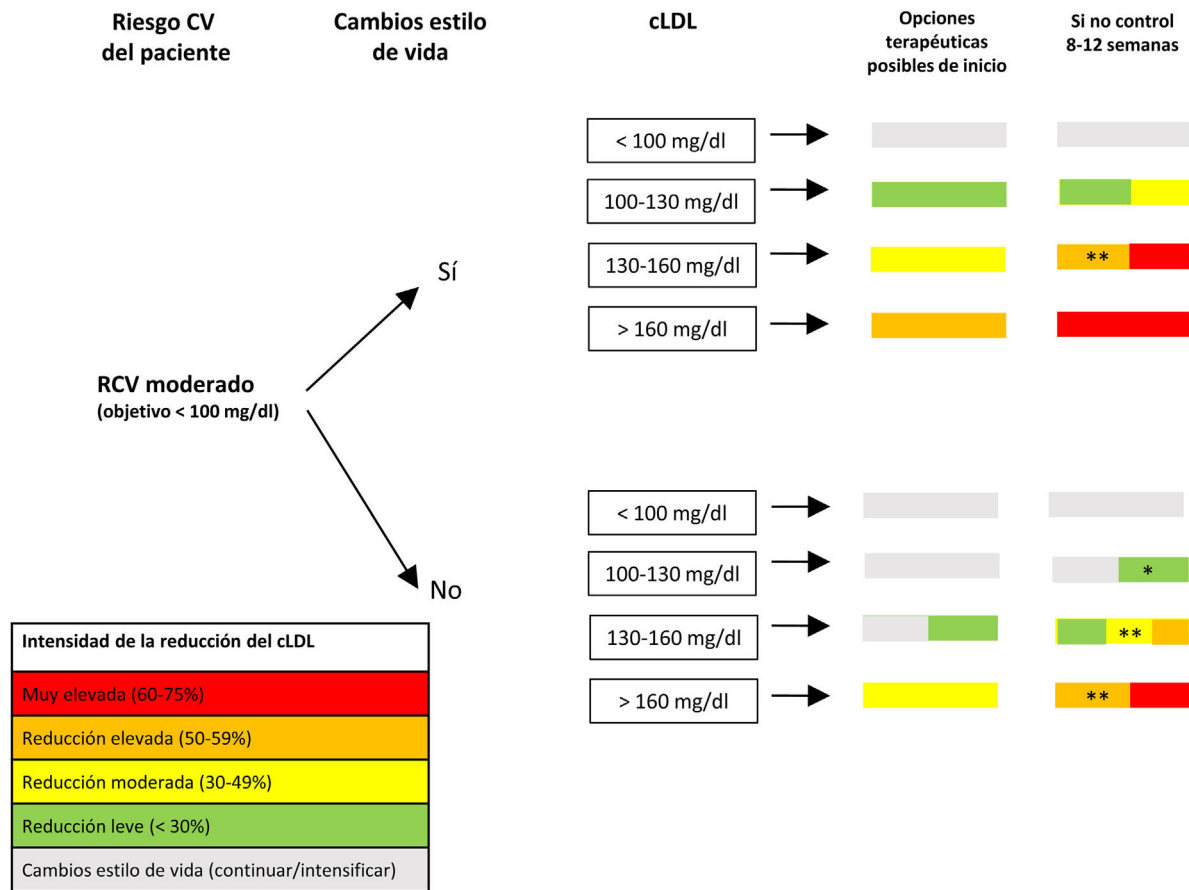
En la actualidad, se están estudiando nuevas alternativas terapéuticas que en el futuro ampliarán los tratamientos hipolipidemiantes actualmente disponibles. Así, el inclisiran, un pequeño ARN interferente sintetizado químicamente y que se administra cada 6 meses, reduce la síntesis hepática de PCSK9, lo que se traduce en una reducción de cLDL en torno al 50-55%<sup>46</sup>. Asimismo, también están en desarrollo específicamente fármacos para la reducción de la Lp(a), Pelacarsen, el más prometedor, de administración subcutánea cada 2-4 semanas y que actúa como anti-ARN mensajero de la Lp(a)<sup>47</sup>.

| En todos los pacientes se debe promover cambios en el estilo de vida saludables (dieta mediterránea, no fumar, actividad física, control del resto de factores de riesgo cardiovascular) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intensidad de reducción del cLDL                                                                                                                                                         | Alternativas terapéuticas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Reducción del cLDL 76-85%</b>                                                                                                                                                         | Tratamiento hipolipemiante máximo de base más inhibidores de PCSK9*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolocumab 140 mg (~85%)</li> <li>• Alirocumab 150 mg (~85%)</li> <li>• Alirocumab 75 mg (~76%)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Reducción del cLDL 60-75%</b>                                                                                                                                                         | Estatinas potentes + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina 40-80 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Rosuvastatina 10-40 mg + ezetimiba 10 mg</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Reducción del cLDL 50-59%</b>                                                                                                                                                         | Estatina alta potencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina 40-80 mg</li> <li>• Rosuvastatina 20-40 mg</li> </ul> Estatina potencia intermedia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pravastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Fluvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pitavastatina 2-4 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Atorvastatina 10-20 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg</li> </ul>                                                                                              |
| <b>Reducción del cLDL 30-49%</b>                                                                                                                                                         | Estatina potencia intermedia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina 10-20 mg</li> <li>• Rosuvastatina 5-10 mg</li> <li>• Simvastatina 20-40 mg</li> <li>• Pravastatina 40 mg</li> <li>• Lovastatina 40 mg</li> <li>• Pitavastatina 2-4 mg</li> <li>• Fluvastatina XL 80 mg</li> </ul> Estatina baja potencia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pravastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Fluvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li> <li>• Pitavastatina 1 mg + ezetimiba 10 mg</li> </ul> Ácido bempedoico 180 mg + ezetimiba 10 mg |
| <b>Reducción del cLDL &lt; 30%</b>                                                                                                                                                       | Estatina baja potencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatina 10 mg</li> <li>• Pravastatina 20 mg</li> <li>• Lovastatina 20 mg</li> <li>• Fluvastatina 40 mg</li> <li>• Pitavastatina 1 mg</li> </ul> Ezetimiba 10 mg<br>Combinación de nutraceuticos con eficacia demostrada en ensayos clínicos<br>Ácido bempedoico 180 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Figura 3 – Clasificación de la terapia hipolipidemiante en función de su capacidad para reducir el cLDL**  
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Tabla adaptada con permiso de Escobar et al.<sup>21</sup> y basada en Mach et al.<sup>4</sup>, Masana et al.<sup>35</sup> y Saeed et al.<sup>40</sup>.

\* En general, se recomienda iniciar con dosis máxima de inhibidores de la PCSK9, para conseguir desde el principio la máxima reducción posible.



\* Cuanto más cerca de 100 mg/dl, insistir en cambios estilo de vida; cuanto más cerca de 130 mg/dl, considerar combinación de nutracéuticos con eficacia demostrada o titular estatinas.

\*\* Individualizar en función de niveles de cLDL.

**Figura 4 – Algoritmo para el abordaje del tratamiento hipolipidemiante en pacientes con riesgo cardiovascular moderado. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; RCV: riesgo cardiovascular.**

## Interpretación de los algoritmos

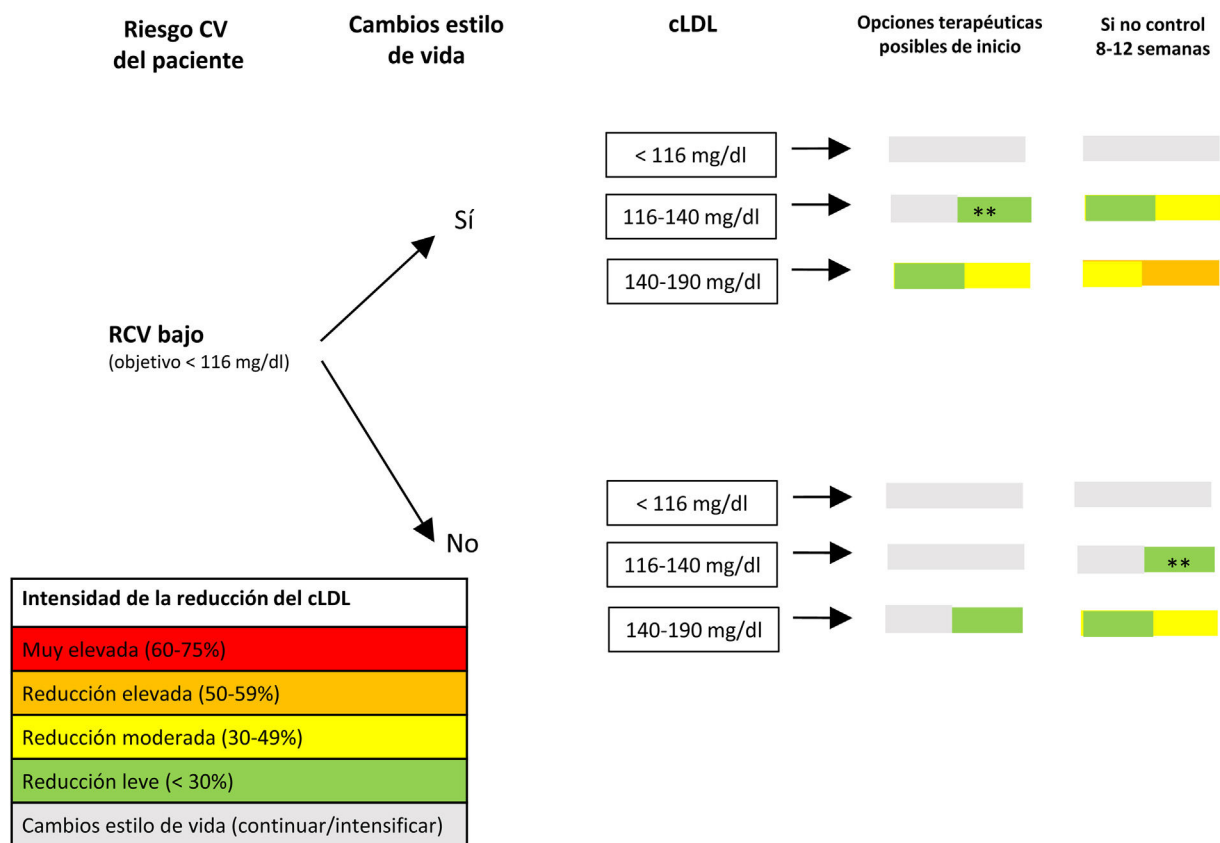
Se presentan 4 escenarios de aproximación diferente de acuerdo con el riesgo CV de los pacientes. En todos ellos se recomiendan los cambios en el estilo de vida y en los sujetos con un riesgo CV elevado o muy elevado, además, el tratamiento farmacológico de inicio.

En los sujetos con un riesgo CV muy elevado (fig. 1), el objetivo de cLDL es < 55 mg/dl y una reducción al menos del 50% del cLDL. Como se observa en la figura 1, la estrategia de tratamiento dependerá de si el paciente está en tratamiento con estatinas y si estas se encuentran a la dosis máxima toleradas. Posteriormente, considerando los niveles de cLDL, se establecen unas recomendaciones de tratamiento en el momento de atender al paciente según el código de colores de la figura 3, en función de la reducción de cLDL que es necesario alcanzar. En 4-6 semanas se reevaluará al paciente y se intensificará el tratamiento hipolipidemiante en caso necesario. Este algoritmo es similar al planteado en el consenso de prevención secundaria de la SEC<sup>19</sup>. Ahora bien, en el caso

de los pacientes en prevención primaria, las evidencias sobre el beneficio de los iPCSK9 son menos sólidas, sobre todo en los pacientes que no tienen hipercolesterolemia familiar<sup>45</sup>. La interpretación del algoritmo es similar para los sujetos con un riesgo CV elevado (fig. 2); en este caso, con un objetivo de cLDL < 70 mg/dl y una reducción al menos del 50% del cLDL. En los pacientes con riesgo CV elevado, las recomendaciones para el empleo de los iPCSK9 deberían ser más restrictivas.

En los pacientes con riesgo CV moderado (fig. 4) y bajo (fig. 5), es muy importante insistir en adquirir unos hábitos de vida saludable e iniciar el tratamiento hipolipidemiante en caso de que esto sea insuficiente y el cLDL se encuentre por encima de los objetivos recomendados. El tiempo de latencia hasta comenzar con el tratamiento hipolipidemiante dependerá de la adherencia del paciente al tratamiento, el riesgo CV y los niveles de cLDL. Posteriormente, y siguiendo el código de colores de la figura 3, se escogerán entre las diferentes opciones terapéuticas, en función del riesgo CV y el cLDL del paciente. En ambos casos, la reevaluación se realizará a las 8-12 semanas.





\* Descartar hipercolesterolemia familiar.

\*\* Cuanto más cerca de 116 mg/dl, insistir en cambios estilo de vida; cuanto más cerca de 140 mg/dl, considerar combinación de nutraceuticos con eficacia demostrada o estatinas de baja intensidad.

**Figura 5 – Algoritmo para el abordaje del tratamiento hipolipidemiante en pacientes con riesgo cardiovascular bajo.**  
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; RCV: riesgo cardiovascular.

## Conclusiones

A pesar de los beneficios demostrados de reducir el cLDL en prevención primaria, lo cierto es que un gran número de pacientes no logran los objetivos de control, lo que supone un aumento en el riesgo de presentar complicaciones CV. Aunque la base del tratamiento lo constituyen los cambios en el estilo de vida, en numerosas ocasiones esto no es suficiente y se necesita añadir tratamiento hipolipidemiante para alcanzar estos objetivos. Los 4 algoritmos de tratamiento presentados en este documento son de sencilla aplicación y tienen el objetivo de facilitar la aproximación terapéutica del paciente con dislipidemia en prevención primaria.

## Financiación

Este trabajo ha contado con una beca no condicionada de Mylan y de Almirall, sin que esto haya condicionado de forma alguna el contenido del manuscrito.

## Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido de manera sustancial a la concepción, diseño, redacción y revisión del trabajo. V. Barrios y C. Escobar han ejercido, además, la labor de coordinación.

## Conflicto de intereses

V. Barrios y J. Cosín-Sales han recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Sanofi, Almirall, MSD y Mylan. C. Escobar ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Amgen, Sanofi, MSD, Mylan, Servier, Ferrer, Daiichi-Sankyo y Novartis. V. Arrarte y M. Seoane han recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de MSD, Amgen, Sanofi, Rovi y Almirall. R. Campuzano ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Amgen, Sanofi, MSD, Mylan, Servier, Ferrer, Daiichi-Sankyo y Novartis. J.M. Gámez ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Sanofi, Amgen, Novartis, Mylan y

Almirall. C. Guijarro ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Amgen, Sanofi, Daiichi Sankyo, Ferrer, Pfizer, Laboratorios Rubió y MSD. J.M. Mostaza ha recibido honorarios por becas, ponencias o asesoría de Amgen, Sanofi, Novartis y Daiichi-Sankyo. P. Valdivielso ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Ferrer, Amgen, Sanofi, Novartis, Daiichi-Sankyo, MSD y Amarin. Á. Cequier ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Abbott Vascular, Biosensors, Boston Scientific, Medtronic, Biomedica, Cordis, Orbus Neich, Sociedad Española de Cardiología, Ferrer International, Terumo, Sanofi, Novo Nordisk, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. M. Anguita, I. Egocheaga, J.C. Obaya y V. Pallarés-Carratalá no tienen conflictos de interés relevantes con respecto a la redacción de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es). Consultado 19 Jun 2020.
2. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302-1309.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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;38:2459-2472.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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;41:111-188.
5. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA*. 2010;303:1841-1847.
6. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-996.
7. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al., 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;376:1670-1681.
8. Armitage J, Baigent C, Barnes E, et al., 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;393:407-415.
9. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297.
10. Kotseva K, de Backer G, de Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:824-835.
11. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
12. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:155-163.
13. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Grado de control lipídico en pacientes coronarios y medidas adoptadas por los médicos. Estudio REPAR. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:931-938.
14. Yeh YT, Yin WH, Tseng WK, et al. Lipid lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: Which matters in the real world? Statin intensity or low-density lipoprotein cholesterol level? —Data from a multicenter registry cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2017;12:e0186861.
15. Ryder S, Fox K, Rane P, et al. A systematic review of direct cardiovascular event costs: An international perspective. *Pharmacoeconomics*. 2019;37:895-919.
16. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Pérez de Prado A, et al. Impacto de la COVID-19 en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La experiencia española. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:994-1002.
17. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, et al. Relation of statin use prior to admission to severity and recovery among COVID-19 inpatients. *Am J Cardiol*. 2020;136:149-155.
18. Masana L, Correig E, Rodríguez-Borjabad C, et al. Effect of statin therapy on SARS-CoV-2 infection-related. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa128>.
19. Schiele F, Farnier M, Krempf M, Bruckert E, Ferrieres J. A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:532-543.
20. Buonvino G, Chopard R, Guillon B, et al. An innovative lipid-lowering approach to enhance attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:879-887.
21. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:161-167.
22. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Sociedad Española de Cardiología. Disponible en: <https://control-lipidico.app>. Consultado 2 Feb 2021.
23. Manzano Fernández S, Flores Blanco PJ, Castillo Navarro AM, Noguera Velasco JA, Pascual Figal DA, Cosín-Sales J. Repercusión en la práctica clínica del nuevo consenso de la SEC para mejorar el control lipídico tras SCA. *REC CardioClinics*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2020.03.008>.
24. Pencina MJ, Pencina KM, Lloyd-Jones D, Catapano AL, Thanassoulis G, Sniderman AD. The expected 30-year benefits of early versus delayed primary prevention of cardiovascular disease by lipid lowering. *Circulation*. 2020;142:827-837.
25. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1507-1516.
26. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm —2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26:1196-1224.
27. Souweine JS, Corbel A, Rigotherier C, et al. Interest of albuminuria in nephrology, diabetology and as a marker of cardiovascular risk. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019;77:26-35.

28. Piskorz D. Hypertensive mediated organ damage and hypertension management. How to assess beneficial effects of antihypertensive treatments? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:9-17.
29. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:474-486.
30. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:e563-e595.
31. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al., for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378:e34.
32. Critselis E, Panagiotakos D. Adherence to the Mediterranean diet and healthy ageing: Current evidence, biological pathways, and future directions. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60:2148-2157.
33. Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl.* 2017;24:1-15.
34. Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V, et al. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2016;110:76-88.
35. Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica hipocolesterolemizante orientadas a la obtención de los objetivos terapéuticos. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:271-277.
36. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-2207.
37. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: Mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:415-427.
38. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2012;223:251-261.
39. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-2397.
40. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): A current review. *Cardiol Clin.* 2018;36:257-264.
41. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2020;14:649-659.
42. Asbeutah AAA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A meta-analysis of cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia treated with bempedoic acid. *Am J Cardiol.* 2020;132:166-168.
43. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al., FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.
44. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107.
45. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:128-139.
46. 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.
47. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2020;382:244-255.