



Actualización 2025 de la Guía ESC 2019

sobre el manejo de las dislipemias

Desarrollada por el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) para el manejo de las dislipemias



ESC

European Society
of Cardiology

SEC: 2025-I



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA
Publicación oficial

Actualización 2025 de la Guía ESC 2019 sobre el manejo de las dislipemias

2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Desarrollada por el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) para el manejo de las dislipemias

Traducción de la Sociedad Española de Cardiología de la guía original *2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias* (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>); la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) no es responsable del contenido de esta traducción.

© *The European Society of Cardiology* 2025. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones contacte con: journals.permissions@oup.com.

Autores/miembros del grupo de trabajo: François Mach ^{*,†}, (coordinador representante de la ESC) (Suiza), Konstantinos C. Koskinas^{*,†}, (coordinador representante de la ESC) (Suiza), Jeanine E. Roeters van Lennep ^{*,†}, (coordinadora representante de la EAS) (Países Bajos), Lale Tokgözoğlu , (coordinadora del grupo de trabajo) (Turquía), Lina Badimon  (España), Colin Baigent  (Reino Unido), Marianne Benn  (Dinamarca), Christoph J. Binder  (Austria), Alberico L. Catapano  (Italia), Guy G. De Backer  (Bélgica), Victoria Delgado  (España), Natalia Fabin  (Italia), Brian A. Ference (Reino Unido), Ian M. Graham  (Irlanda), Ulf Landmesser (Alemania), Ulrich Laufs  (Alemania), Borislava Mihaylova (Reino Unido), Børge Grønne Nordestgaard  (Dinamarca), Dimitrios J. Richter  (Grecia), Marc S. Sabatine  (EE.UU.) y Grupo de Documentos Científicos de la ESC/EAS.

Revisores del documento: Christian Eugen Mueller, (coordinador de revisión de la ESC) (Suiza), Heinz Drexel, (coordinador de revisión de la EAS) (Austria), Ana Abreu (Portugal), Marianna Adamo (Italia), Suleman Aktaa (Reino Unido), Folkert W. Asselbergs (Países Bajos), Antonio Baldini (Italia), Giuseppe Boriani (Italia), Margarita Brida (Croacia), Marianne Brodmann (Austria), Edina Cenko (Italia), Nikolaos Dagres (Alemania), Jörn Dopheide (Suiza), Christoph Ebenbichler (Austria), Estelle Gandjbakhch (Francia), Diana A. Gorog (Reino Unido), Ioanna Gouni-Berthold (Alemania), Luigina Guasti (Italia), Bettina Heidecker (Alemania), Borja Ibanez (España), Stefan James (Suecia), Peter Juni (Reino Unido), Marta Kałużna-Oleksy (Polonia), Konstantin A. Krychtiuk (Austria), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Roberto Lorusso (Países Bajos), Felix Mahfoud (Suiza), Marco Metra (Italia), Inge Moelgaard (Dinamarca), João Morais (Portugal), Lis Neubeck (Reino Unido), Steven E. Nissen (EE.UU.), Elena Ostro (Austria/Suiza), Klaus G. Parhofer (Alemania), Leopoldo Perez De Isla (España), Maurizio Pesce (Italia/Arabia Saudí), Zaneta Petrulioniene (Lituania), Eva Prescott (Dinamarca), Ernst Rietzschel (Bélgica), Bianca Rocca (Italia), Jose Fernando Rodriguez Palomares (España), Xavier Rossello (España), Anna Sannino (Alemania), Anne Grete Semb (Noruega), Jolanta M. Siller-Matula (Austria), Thenral Socrates (Suiza), Felix C. Tanner (Suiza), Johann Wojta (Austria), Alberto Zambon (Italia) y Katja Zeppenfeld (Países Bajos).

* **Autores para correspondencia:** François Mach, Department of Cardiology, Geneva University Hospital, Ginebra, Suiza. Tel: +41 22 372 71 92, correo electrónico: francois.mach@hug.ch; Konstantinos C. Koskinas, Department of Cardiology, Bern University Hospital - INSELSPIITAL, University of Bern, Berna, Suiza. Tel: +41 31 632 50 00, correo electrónico: Konstantinos.Koskinas@insel.ch; y Jeanine Roeters van Lennep, Department of Internal Medicine, Erasmus MC Cardiovascular Institute, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. Tel: +31 (0)10 704 0 704, correo electrónico: j.roetersvanlennep@erasmusmc.nl.

† Los tres coordinadores contribuyeron de igual manera en la elaboración del documento y son autores para correspondencia.

Versión en español traducida por María E. García Cameselle; traducción revisada por Luna Carrillo Alemán (Grupo Jóvenes Cardiólogos de la Sociedad Española de Cardiología) y por Alberto Cordero y Rosa Fernández Olmo, coordinadores del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología para esta guía.

La lista de miembros del Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica se recoge en el anexo.

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA) y Heart Failure Association (HFA).*

Consejos: *Council for Cardiology Practice, Council on Basic Cardiovascular Science.*

Grupos de trabajo: Cardiopatías congénitas del adulto, Vasculopatías periféricas y de la aorta, Aterosclerosis y biología vascular, Farmacoterapia cardiovascular, Cirugía cardiovascular, Biología celular del corazón, Fisiopatología coronaria y microcirculación, Anatomía del desarrollo y patología, Trombosis.

Foro de pacientes

La filiación de los autores y miembros del Grupo de Trabajo se recoge en el anexo.

Se autoriza la publicación simultánea de este artículo en *European Heart Journal* y *Atherosclerosis*. © The European Society of Cardiology y The European Atherosclerosis Society 2025. Reservados todos los derechos. El artículo es idéntico excepto en cuestiones de estilo requeridas en cada una de las dos publicaciones. Pueden emplearse ambas referencias para las citaciones.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía se recogen en un documento suplementario. En *European Heart Journal* o en la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>) se puede consultar los documentos suplementarios de la guía y las tablas de evidencia.

Descargo de responsabilidad. Este documento de actualización recoge la opinión de la *European Society of Cardiology (ESC) / European Atherosclerosis Society (EAS)* y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC y la EAS no son responsables en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC/EAS y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, este documento de actualización de la ESC/EAS no exime al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes con el fin de prestar atención médica a cada paciente con base en datos científicos avalados. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos antes de tomar decisiones clínicas y comprobar si existe una versión más reciente de este documento. La ESC/EAS advierte a los lectores que el lenguaje técnico puede ser malinterpretado y declina cualquier responsabilidad a este respecto.

Autorizaciones. El contenido de este documento de actualización de la ESC/EAS se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC/EAS. La autorización se solicitará por escrito a journals.permissions@oup.com.

Palabras clave

Guías de práctica clínica · Dislipemia · Fármacos hipolipemiantes · Lipoproteínas de baja densidad · Lipoproteína(a) · Hipertrigliceridemia · Riesgo cardiovascular · Hipercolesterolemia familiar · Síndrome coronario agudo

CONTENIDO

1. Preámbulo	5
2. Introducción	6
3. Estimación del riesgo cardiovascular total y sus implicaciones para el manejo de la dislipemia	6
4. Nuevos tratamientos para reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad	10
5. Combinación de tratamientos hipolipemiantes durante la hospitalización inicial por síndrome coronario agudo	12
6. Lipoproteína(a)	13
7. Hipertrigliceridemia	15
8. Prevención primaria en individuos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana	16
9. Pacientes con cáncer y riesgo alto o muy alto de toxicidad cardiovascular relacionada con la quimioterapia	17
10. Suplementos dietéticos	17
11. Tablas de evidencia	18
12. Declaración sobre la disponibilidad de los datos	18
13. Filiaciones de los autores y miembros del grupo de trabajo	18
14. Anexo	18
15. Bibliografía	19

TABLAS DE RECOMENDACIONES

Recomendaciones – tabla 1. Recomendaciones sobre la estimación del riesgo cardiovascular en personas sin enfermedad cardiovascular conocida (véase también la tabla de evidencia 1 del material suplementario)	10
Recomendaciones – tabla 2. Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico para reducir el colesterol unido a lipoproteínas de densidad (véase también la tabla de evidencia 2 del material suplementario)	12
Recomendaciones – tabla 3. Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante en pacientes con síndrome coronario agudo (véase también la tabla de evidencia 3 del material suplementario)	13
Recomendaciones – tabla 4. Recomendaciones sobre la determinación de la lipoproteína(a) (véase también la tabla de evidencia 4 del material suplementario)	15
Recomendaciones – tabla 5. Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con hipertrigliceridemia (véase también la tabla de evidencia 5 del material suplementario)	16

Recomendaciones – tabla 6. Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en la prevención primaria de personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (véase también la tabla de evidencia 6 del material suplementario)	17
Recomendación – tabla 7. Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas de los pacientes que reciben tratamiento oncológico (véase también la tabla de evidencia 7 del material suplementario)	17
Recomendaciones – tabla 8. Recomendaciones sobre suplementos dietéticos (véase también la tabla de evidencia 8 del material suplementario)	18

TABLAS

Tabla 1. Clases de recomendaciones	5
Tabla 2. Niveles de evidencia	5
Tabla 3. Categorías de riesgo cardiovascular	7
Tabla 4. Estrategias de intervención como una función del riesgo cardiovascular total y los niveles no tratados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad	8

FIGURAS

Figura 1. Objetivos de tratamiento para el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en todas las categorías de riesgo cardiovascular global	9
Figura 2. Reducción media de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con distintos tratamientos farmacológicos con beneficios cardiovasculares probados	12
Figura 3. Asociación entre los niveles de Lp(a) y el riesgo de eventos cardiovasculares graves a lo largo de la vida	14

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac-m	anticuerpo monoclonal
ALT	alanina aminotransferasa
ApoB	apolipoproteína B
ApoC-III	apolipoproteína C-III
AST	aspartato aminotransferasa
CC	calcio coronario
cHDL	colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
cLDL	colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
CT	colesterol total
CV	cardiovascular
DHA	ácido docosahexaenoico
DMT1	diabetes mellitus tipo 1
DMT2	diabetes mellitus tipo 2
EA	estenosis aórtica
EAS	European Atherosclerosis Society
ECV	enfermedad cardiovascular

ECVA	enfermedad cardiovascular aterosclerótica	MACE	eventos cardíacos adversos graves
EMA	Agencia Europea del Medicamento	PCSK9	proteína convertasa subtilisina kexina 9
EPA	ácido eicosapentaenoico	PPAR	receptor del proliferador de peroxisoma
ESC	Sociedad Europea de Cardiología		activado
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>	PUFA	ácidos grasos poliinsaturados n-3
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo	SCA	síndrome coronario agudo
HF	hipercolesterolemia familiar	SCORE2	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation 2</i>
HR	<i>hazard ratio</i>	SCORE2-OP	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons</i>
IC	intervalo de confianza		
ICP	intervención coronaria percutánea	SQF	síndrome de quilomicronemia familiar
IM	infarto de miocardio	TAR	tratamiento antirretroviral
Lp(a)	lipoproteína(a)	TC	tomografía computarizada
LSN	límite superior de lo normal	VIH	virus de inmunodeficiencia humana

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada. Las GPC de la ESC están dirigidas a los profesionales de la salud, pero no le eximen de su responsabilidad a la hora de tomar las decisiones clínicas oportunas, en consulta con el propio paciente y con su representante legal, si fuera apropiado y/o necesario para la toma de decisiones compartida. Además, el profesional de la salud es responsable de verificar la normativa y legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos, respetando los principios éticos de la profesión.

Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular. Anualmente un grupo de expertos coordinado por el comité para la elaboración de GPC selecciona la actualización de los temas cuando se dispone de evidencia nueva. Las políticas y procedimientos de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>).

Los documentos de actualización se elaboran cuando la publicación de nueva evidencia puede influir en la práctica clínica antes de que se publique una nueva versión completa de la guía. Este documento de actualización proporciona recomendaciones nuevas y revisadas de la Guía ESC/EAS 2019 sobre el manejo de las dislipemias, que se puede consultar en el siguiente enlace: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC/EAS para representar a los profesionales dedicados a la atención médica de pacientes con esta patología y expertos en metodología.

El grupo de trabajo realizó la revisión y evaluación crítica de la literatura publicada sobre procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la evaluación de la relación entre el riesgo y el beneficio. Las recomendaciones se basan en los estudios clínicos aleatorizados más importantes, en revisiones sistemáticas y metanálisis relevantes, cuando están disponibles. Las búsquedas sistemáticas se llevan a cabo cuando existe controversia o incertidumbre de modo que se tengan en cuenta todos los estudios clave. Para las recomendaciones relativas al diagnóstico y al pronóstico se han añadido tipos adicionales de evidencia derivados de estudios sobre precisión diagnóstica y sobre el desarrollo y validación de modelos pronósticos. De acuerdo a las escalas predefinidas que se detallan en las tablas 1 y 2, se valoró la fuerza de cada recomendación y el nivel de evidencia que las avala. Se evaluaron así mismo la medición de resultados y experiencia referidos por los pacientes (PROMs y PREMs, respectivamente) como base y discusión de las recomendaciones.

Las tablas de evidencia que resumen la información clave de estudios relevantes se generan para facilitar la formulación de las recomendaciones, mejorar la comprensión de las recomendaciones después de su publicación y reforzar la transparencia en el proceso de desarrollo de las guías. Las tablas se publican en una sección propia del documento de actualización y hacen referencia a tablas específicas de recomendaciones.

Tabla 1. Clases de recomendaciones

Clases de recomendaciones	Definición		Expresiones propuestas
	Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
	Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
	Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia	Se debe considerar
	Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede considerar
	Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Después de un proceso iterativo de deliberaciones y antes de las rondas de revisión se realiza una primera de votación de todas las recomendaciones. Tras la ronda final de revisión y corrección el grupo de trabajo vota por segunda vez. En cada votación el grupo de trabajo siguió los procedimientos de votación de la ESC y todas las recomendaciones aprobadas obtuvieron como mínimo el 75% de los votos. Así mismo, se puede aplicar restricciones de voto en función de las declaraciones de conflicto de intereses.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas fueron revisadas según las normas de la ESC y se encuentran disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/doi>); además se han recogido en un informe publicado al mismo tiempo que la guía. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC/EAS y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC y documentos de actualización de la ESC se encarga de supervisar y coordinar la preparación de nuevas guías y es responsable de aprobar su publicación. Además de la revisión del Comité de GPC, la presente actualización de la ESC/EAS se sometió a varias rondas de revisión a doble ciego por pares, incluidos expertos en el tema,

las sociedades nacionales de cardiología y subespecialidades relevantes de la ESC, para lo cual se dispone de una plataforma de revisión en línea. El grupo de trabajo tuvo en cuenta todos los comentarios de los revisores y respondió a los clasificados relevantes. Tras las sucesivas revisiones, los miembros del grupo de trabajo y el comité de GPC de la ESC y el comité ejecutivo de la EAS aprobaron el documento final GPC para su publicación en *European Heart Journal* y en *Atherosclerosis*.

Excepto cuando se afirme lo contrario, el contenido de la presente actualización se refiere al sexo entendido como la condición biológica de ser hombre o mujer, definida por genes, hormonas y órganos sexuales. Esta actualización puede incluir el uso no aprobado de medicamentos cuando el nivel de evidencia disponible muestra que es adecuado médicamente para una enfermedad dada. No obstante, los profesionales médicos deben tomar las decisiones sobre el uso no aprobado de medicamentos teniendo en cuenta las normas éticas sobre la salud, la situación específica de los pacientes y su consentimiento, además de la normativa sanitaria del país.

2. INTRODUCCIÓN

Desde la publicación de la Guía ESC 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación del perfil lipídico para reducir el riesgo cardiovascular¹, se han desarrollado varios estudios aleatorizados que podrían cambiar el manejo de los pacientes antes de que se planifique una nueva versión completa de la guía. Este documento de actualización abarca cambios en las recomendaciones sobre el tratamiento de las dislipemias basadas en nueva evidencia publicada hasta el 31 de marzo de 2025. Se consideraron y evaluaron detalladamente los estudios aleatorizados más importantes publicados desde la última edición (2019) antes de alcanzar un consenso y asignar las clases de recomendaciones (tabla 1) y los niveles de evidencia (tabla 2), que fueron sometidos a la votación de los miembros del grupo de trabajo para su inclusión. Los miembros con conflicto de intereses en temas específicos se abstuvieron de emitir su voto en dichos temas.

El grupo de trabajo tuvo en consideración y valoró los siguientes estudios, ensayos y metanálisis de nueva publicación: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2* (SCORE2) y *Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons* (SCORE2-OP) para la estimación del riesgo CV a 10 años^{2,3}; CLEAR Outcomes [Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL (adenosine triphosphate-citrate lyase)-Inhibiting Regimen]⁴; ELIPSE HoFH (Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia)⁵; APPROACH (Reduction of Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome)⁶; REPRIEVE (Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection)⁷; STRENGTH (Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia)⁸; STOP-CA (Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction)⁹; SPORT (Supplements, Placebo, or Rosuvastatin Study)¹⁰; y OMEMI (Omega-3 Fatty acids in Elderly with Myocardial Infarction)¹¹. Además de estos estudios, el grupo de trabajo también consideró el tratamiento combinado con dosis altas de estatinas más ezetimiba y la intensificación del tratamiento hipolipemiente durante la hospitalización inicial de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), así como nuevos datos sobre el papel de la lipoproteína(a) [Lp(a)] como modificadora del riesgo.

Solo se seleccionaron los resultados que podrían llevar a un cambio o a una nueva recomendación de Clase I/IIa o de Clase III para ser incluidos en las tablas de recomendaciones. Todas las recomendaciones nuevas incluidas en esta actualización deben añadirse a las presentadas en la guía de 2019, mientras que las recomendaciones revisadas sustituyen a las anteriores.

Tras la debida deliberación, el grupo de trabajo decidió actualizar las recomendaciones de las siguientes secciones de la Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias:

- Recomendaciones sobre la estimación del riesgo CV, con la implementación de los nuevos algoritmos de predicción del riesgo SCORE2 y SCORE2-OP.
- Recomendaciones sobre tratamientos para la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), incluidos nuevos fármacos (ácido bempedoico y evinacumab específicamente para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica).
- Recomendaciones sobre tratamientos hipolipemiantes durante la hospitalización inicial por SCA.
- Recomendaciones sobre la Lp(a).
- Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con hipertrigliceridemia.
- Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de las enfermedades CV en personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas para pacientes con cáncer y riesgo alto o muy alto de toxicidad CV relacionada con la quimioterapia.
- Recomendaciones sobre suplementos dietéticos.

3. ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL Y SUS IMPLICACIONES PARA EL MANEJO DE LA DISLIPEMIA

La aterosclerosis está causada por el depósito progresivo de cLDL y otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína-B (ApoB) en la pared arterial, que desencadena una cascada de reacciones inflamatorias que llevan a la formación y progresión de placa aterosclerótica. Debido a que con el tiempo se acumula más cantidad de lipoproteínas aterogénicas en la pared arterial, la placa aterosclerótica crece gradualmente aumentando el riesgo de eventos CV ateroscleróticos agudos. El cLDL no solo es un factor de riesgo de enfermedad CV aterosclerótica (ECVA), sino que, al igual que otras lipoproteínas que contienen ApoB, es una causa directa de la enfermedad¹²; por ello, la reducción de los niveles plasmáticos de cLDL debe ser el componente central de la prevención de eventos CV ateroscleróticos.

En la práctica clínica, la concentración de cLDL circulante que puede quedar atrapado en la pared arterial se estima mediante la determinación de los niveles plasmáticos de cLDL, que representan la cantidad total de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad. El objetivo de estimar el riesgo de una persona de sufrir un evento CV aterosclerótico es identificar a aquellos individuos con riesgo elevado que podrían beneficiarse de intervenciones para la reducción del cLDL y otras causas modificables de ECVA. El beneficio clínico de la reducción del cLDL depende del nivel de reducción que se alcance; los individuos con mayor riesgo CV requieren una reducción más intensa de cLDL para alcanzar el mismo nivel absoluto de riesgo CV residual mientras son tratados que los individuos con riesgo más bajo.

Por ejemplo, asumiendo una reducción proporcional (relativa) promedio del 20% en el riesgo por cada mmol/l menos de cLDL¹³, reducir el cLDL en 1 mmol/l (38,67 mg/dl) disminuiría el riesgo de una persona con un riesgo absoluto del 20% de sufrir un evento CV aterosclerótico agudo al 16% (es decir, una reducción relativa del 20%, pero una reducción absoluta del 4%), mientras que reduciría el riesgo de una persona con un riesgo absoluto del 10% al 8% (una reducción relativa del 20%, pero una reducción absoluta del 2%). Este documento de actualización mantiene el concepto avalado por la guía de la ESC/EAS publicada en 2019¹ de que el riesgo absoluto estimado de una persona de sufrir un evento CV agudo debe servir para guiar la intensidad del tratamiento de reducción del cLDL. Así mismo, se reconoce que la reducción del riesgo CV alcanzable mediante una disminución similar de lípidos aterogénicos parece ser mayor a edades más tempranas^{14,15}.

Numerosos estudios aleatorizados han demostrado que la disminución de los niveles de cLDL reduce el riesgo de infarto de miocardio (IM) e ictus isquémico mortales o no mortales¹³, así como el riesgo de eventos isquémicos en territorios arteriales periféricos¹⁶. Por lo tanto, dado que la morbilidad CV (IM e ictus no mortales) combinada con la mortalidad CV refleja la carga total de la ECVA, y en consonancia con la guía actual de la ESC sobre prevención de la ECV¹⁷, este grupo de trabajo apoya el uso de las escalas de riesgo SCORE2 y SCORE2-OP (en lugar del algoritmo SCORE) para la estimación del riesgo a 10 años de IM, ictus isquémico o evento CV aterosclerótico mortal en personas sin ECV conocida con edades comprendidas entre los 40 y 89 años (tabla 1 de recomendaciones).

Mientras que la escala SCORE se basaba en el riesgo individual según el nivel total de colesterol, en los algoritmos de las escalas SCORE2 y SCORE2-OP se usa el colesterol unido a lipoproteínas de no alta

densidad (que se calcula como colesterol total menos cHDL) como una de las variables. Así mismo, el algoritmo del método SCORE evaluaba el riesgo a 10 años de ECV mortal en personas de hasta 70 años, mientras que los algoritmos del SCORE2/SCORE2-OP (accesibles en <http://www.heartscore.org/>) pueden estimar el riesgo a 10 años de eventos CV mortales y no mortales en personas sin enfermedad aparente ≥ 70 años (hasta 89 años). Los métodos SCORE2 y SCORE2-OP están calibrados para cuatro grupos de países (con riesgo bajo, moderado, alto y muy alto de ECV) basados en las tasas de mortalidad CV a nivel nacional^{2,3}; los datos y las tablas de riesgo para estos cuatro grupos de países se encuentran en la Guía ESC 2021 sobre prevención de la ECV¹⁷.

La tabla 3 presenta las definiciones actualizadas de riesgo muy alto, alto, moderado y bajo de ECV basadas en los algoritmos de los métodos SCORE2/SCORE2-OP (en lugar de SCORE) para personas aparentemente sanas (prevención primaria). Esta tabla sustituye a la tabla 4 de la Guía ESC 2019 sobre el manejo de las dislipemias¹. Como concepto general, se estima que el riesgo total de eventos CV es 2-3 veces más alto que el riesgo de eventos CV mortales, aunque el riesgo puede variar considerablemente dependiendo de la edad y el sexo. En la presente actualización se ha aplicado un factor de multiplicación de 2x para convertir los umbrales basados en el SCORE¹⁷ en los umbrales del SCORE2/SCORE2-OP que definen las distintas categorías de riesgo CV total. Sin embargo, cabe destacar que el riesgo es un continuo y los puntos de corte que se emplean en cualquier modelo de riesgo CV para definir distintos niveles de riesgo son, en parte, arbitrarios y se basan en los niveles de riesgo en los que se ha observado un beneficio en ensayos clínicos. Por ello, los umbrales de riesgo basados en los métodos SCORE2 y SCORE2-OP que se presentan en este documento (tabla 3) reflejan este concepto.

Tabla 3. Categorías de riesgo cardiovascular

Riesgo muy alto	Personas con cualquiera de los siguientes: - ECVA documentada, confirmada clínicamente o en pruebas de imagen. La ECVA documentada incluye SCA previo (IM o angina inestable), síndrome coronario crónico, revascularización coronaria (ICP, CABG y otros procedimientos de revascularización arterial), ictus y AIT, y enfermedad arterial periférica. La ECVA confirmada por imagen incluye aquellos hallazgos predictores de eventos clínicos, como la presencia de placa significativa^a en la coronariografía o TAC coronario o en ecografía carotídea o femoral o un score de calcio coronario en el TAC^bDM con daño de órganos diana^c o al menos tres factores de riesgo importantes o aparición temprana de DMT1 de larga duración (> 20 años) - ERC (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) - Un SCORE2 o SCORE2-OP calculado $\geq 20\%$ a 10 años de ECV mortal o no mortal - Hipercolesterolemia familiar con ECVA u otro factor de riesgo importante
Riesgo alto	Personas con cualquiera de los siguientes: - Factores de riesgo individuales marcadamente elevados, particularmente colesterol total > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), cLDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) o PA $\geq 180/110$ mmHg - Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin otros factores importantes de riesgo - Pacientes con DM sin daño de órganos diana^c, con DM de ≥ 10 años de duración u otro factor adicional de riesgo - ERC moderada (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m²) - Un SCORE2 o SCORE2-OP calculado $\geq 10\%$ y < 20% de riesgo CV mortal o no mortal a diez años
Riesgo moderado	Personas con cualquiera de los siguientes: - Pacientes jóvenes (DMT1 < 35 años; DMT2 < 50 años) con DM de < 10 años de duración, sin otros factores de riesgo - Un SCORE2 o SCORE2-OP calculado $\geq 2\%$ y < 10% de riesgo de CV mortal o no mortal a 10 años
Riesgo bajo	Un SCORE2 o SCORE2-OP calculado < 2% de riesgo de CV mortal o no mortal a 10 años

AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CC: calcio coronario; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; DMT1: diabetes mellitus tipo 1; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE2-OP: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons*; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2*; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aDefinida típicamente por estenosis > 50%.

^bPor ejemplo, un score de calcio coronario > 300.

^cEl daño de órganos diana se define como microalbuminuria, retinopatía o neuropatía.

Tabla 4. Estrategias de intervención como una función del riesgo cardiovascular total y los niveles no tratados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Riesgo CV total	Niveles de cLDL sin tratar					
	<1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)	1,4 a <1,8 mmol/l (55 a < 70 mg/dl)	1,8 a <2,6 mmol/l (70 a <100 mg/dl)	2,6 a <3,0 a mmol/l (100 a < 116 mg/dl)	3,0 a < 4,9 mmol/l (116 a < 190 mg/dl)	≥ 4,9 mmol/l (≥ 190 mg/dl) ^a
Bajo	Consejos sobre el estilo de vida	Consejos sobre el estilo de vida	Consejos sobre el estilo de vida	Consejos sobre el estilo de vida	Modificación del estilo de vida, considere añadir tratamiento farmacológico si no se controla	N/A ^a
Moderado	Consejos sobre el estilo de vida	Consejos sobre el estilo de vida	Consejos sobre el estilo de vida	Modificación del estilo de vida, considere añadir tratamiento farmacológico si no se controla	Modificación del estilo de vida, considere añadir tratamiento farmacológico si no se controla	N/A ^a
Alto	Consejos sobre el estilo de vida	Consejos sobre el estilo de vida	Modificación del estilo de vida, considere añadir tratamiento farmacológico si no se controla	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante
Muy alto: prevención primaria	Modificación del estilo de vida, considere añadir tratamiento farmacológico	Modificación del estilo de vida, considere añadir tratamiento farmacológico	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante
Muy alto: prevención secundaria	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; N/A: no aplicable.

^aEn individuos con niveles de cLDL no tratado ≥ 4,9 mmol/l, el riesgo CV total ya se considera como mínimo alto (tabla 3).

Debido a que los modelos de riesgo CV basados en la población son herramientas relativamente poco precisas para la predicción del riesgo individual¹⁸, es razonable prestar atención a características adicionales para mejorar la evaluación del riesgo, como se propone en la Guía ESC 2021 sobre prevención de las ECV¹⁷. Esto es particularmente relevante a la hora de tomar decisiones sobre pacientes que se encuentran en umbrales de tratamiento (Recomendaciones – tabla 1). Las entidades clínicas y los biomarcadores que pueden considerarse como modificadores de riesgo se resumen en el Cuadro 1. Su presencia puede implicar la reclasificación de un individuo a una categoría de riesgo más alta que la calculada por los algoritmos SCORE2 o SCORE2-OP y puede guiar las decisiones sobre los objetivos para el cLDL y el tratamiento hipolipemiante.

Cuadro 1. Modificadores de riesgo que se deben considerar adicionalmente a la estimación del riesgo basada en los algoritmos SCORE2 y SCORE2-OP

Factores demográficos/entidades clínicas

- Historia familiar de ECV prematura (hombres: < 55 años; mujeres: < 60 años)
- Grupos étnicos de riesgo alto (p. ej., personas sudasiáticas)
- Síntomas de estrés y estresantes psicosociales
- Situación social desfavorable
- Obesidad
- Inactividad física
- Trastornos inmunomediados/inflamatorios crónicos
- Trastornos psiquiátricos graves
- Historia de menopausia prematura
- Preeclampsia u otros trastornos hipertensivos del embarazo
- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Biomarcadores

- Niveles elevados persistentes de PCR-us (> 2 mg/l)
- Lp(a) elevada [> 50 mg/dl (> 105 nmol/l)]

ECV: enfermedad cardiovascular; Lp(a): lipoproteína(a); PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible.

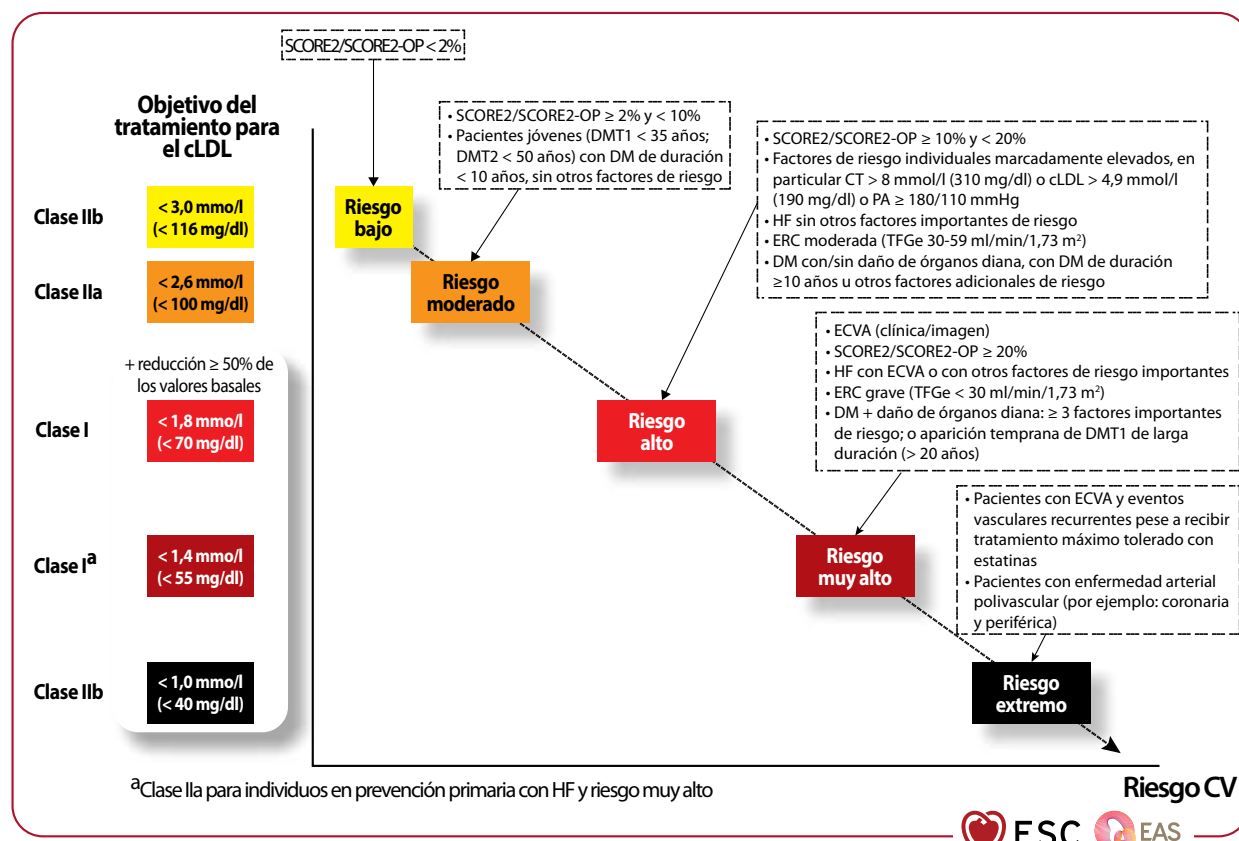


Figura 1. Objetivos de tratamiento para el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en todas las categorías de riesgo cardiovascular global. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; DMT1: diabetes mellitus tipo 1; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; PA: presión arterial; SCORE2-OP: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons*; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

En esta actualización se mantiene la recomendación de clase IIa de la guía de 2019¹ de considerar la carga de la placa arterial (carotídea y/o femoral) como un modificador del riesgo en individuos con riesgo bajo o moderado. Estudios recientes han proporcionado evidencia nueva y relevante sobre el riesgo clínico asociado a la aterosclerosis subclínica documentada por imagen arterial coronaria o periférica en personas sin ECVA clínica¹⁹.

Si bien, ningún estudio aleatorizado ha demostrado que el uso del *score* de calcio coronario (CC) para clasificar el riesgo CV y guiar el manejo terapéutico mejore los resultados cardiovasculares, cuando se tiene en consideración el CC se mejora tanto la capacidad de discriminación como la reclasificación del riesgo²⁰. Una puntuación elevada de CC se ha asociado de forma gradual con un mayor riesgo de eventos CV adversos en personas sin ECVA clínica (prevención primaria)²¹⁻²³; con valores marcadamente elevados de CC (p. ej., CC > 300), el riesgo fue similar o incluso más alto que el riesgo de pacientes con ECVA clínica confirmada (prevención secundaria)^{24,25}. Por otra parte, una puntuación de CC igual a cero se ha asociado con un riesgo más bajo de eventos CV ateroscleróticos y mortalidad en personas con una estimación de riesgo CV bajo-moderado²⁶. El uso del CC mejora la precisión de la predicción del riesgo CV con base en el algoritmo SCORE2²⁷. Mientras que la presencia de placa significativa (típicamente obstructiva) en la coronariografía

invasiva o el TAC coronario se definió como una característica de riesgo CV muy alto en la Guía ESC/EAS 2019¹, recientemente se ha demostrado que la presencia de aterosclerosis coronaria menos avanzada con placas no obstructivas se asocia con un mayor riesgo de IM subsiguiente²⁸. En este contexto, aunque la imagen coronaria o la medición del CC no están indicadas como pruebas sistemáticas de cribado para la estimación del riesgo CV, este documento de actualización incluye una nueva recomendación: la presencia de aterosclerosis subclínica detectada por imagen o un aumento de la puntuación de CC, si se determina, debe considerarse como un modificador del riesgo en individuos con riesgo moderado o en aquellos que se encuentran en umbrales de tratamiento (Recomendaciones – tabla 1). Sin embargo, hay que señalar que el tratamiento con estatinas puede llevar a una disminución de la placa rica en lípidos y a un aumento de la calcificación, que indicaría la estabilización de la placa^{29,30}; por ello, el *score* de CC debe interpretarse con cautela en pacientes tratados con estatinas.

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) sin ECVA, la Guía ESC 2023 sobre el manejo de la ECV en pacientes con DMT2 recomienda el uso del algoritmo SCORE2-Diabetes para estimar el riesgo CV a 10 años^{31,32}.

Es importante destacar que los objetivos del tratamiento del cLDL (figura 1) y el manejo terapéutico (tabla 4) para personas en

cada categoría de riesgo no son diferentes a los propuestos en la guía de 2019¹. La intensidad de la reducción recomendada del cLDL sigue estando determinada por el nivel de riesgo de cada persona. Estudios previos indican una posible infraestimación del riesgo CV calculado mediante los algoritmos SCORE2 y SCORE2-OP¹⁸ y un tratamiento hipolipemiente insuficiente cuando las estatinas solo se recomiendan para pacientes con riesgo muy alto³³. Sin embargo, como se señala en la guía ESC/EAS de 2019¹, la recomendación de iniciar tratamiento farmacológico para reducir el cLDL en prevención primaria no está restringido a personas con un riesgo muy alto, si no que depende del riesgo CV estimado y de los niveles basales (sin tratar) de cLDL (véase la tabla 4). Este concepto se recogió previamente en la tabla 5 de la Guía ESC/EAS 2019 y se recoge aquí (sin cambios) en la tabla 1 de recomendaciones.

Hay que señalar una vez más que los algoritmos SCORE2 y SCORE2-OP para la estimación del riesgo se derivan de cohortes de pacientes sin ECVA clínica que no recibían tratamiento hipolipemiente. Consecuentemente, estos algoritmos no deben emplearse para estimar el riesgo en individuos con ECVA confirmada o tratados con hipolipemiantes, ni para reevaluar el riesgo basado en la medición de lípidos realizada tras la instauración de tratamiento hipolipemiente dirigido por guías de práctica clínica.

Por último, es necesario recalcar que la aterosclerosis es una enfermedad crónica progresiva que comienza a una edad temprana y progresa lentamente a lo largo del tiempo y que la exposición acumulada a niveles altos de cLDL a edades más tempranas se asocia con un riesgo de ECVA más alto al cabo de los años³⁴. Por el contrario, la exposición a niveles más bajos de lípidos aterogénicos a edades más tempranas tiene el potencial de reducir el riesgo de desarrollo de ECV a lo largo de la vida³⁵ y mitigar la progresión posterior a aterosclerosis subclínica¹⁵. La discrepancia entre el conocimiento de la biología del desarrollo de la aterosclerosis y las consecuencias prácticas en las decisiones sobre el tratamiento basadas en el riesgo a 10 años subraya la necesidad de desarrollar algoritmos de nueva generación para estimar

el riesgo y el beneficio. Estos nuevos algoritmos deberían: (i) estimar con precisión el riesgo de un evento CV agudo a lo largo de la vida en todos los individuos, independientemente de la edad; y (ii) proporcionar una guía individualizada sobre el momento más adecuado y la intensidad óptima de la reducción del cLDL necesaria para disminuir el riesgo de sufrir un evento aterosclerótico durante los años restantes de vida.

4. NUEVOS TRATAMIENTOS PARA REDUCIR EL COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD

El ácido bempedoico es una molécula oral pequeña que inhibe la síntesis de colesterol inhibiendo la ATP-citrato liasa, una enzima citosólica que se encuentra situada antes de la vía de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa⁴⁰. El ácido bempedoico es un profármaco y la enzima activadora (la acil-CoA sintetasa de cadena muy larga tipo 1) no se expresa en el músculo esquelético⁴¹. El tratamiento con ácido bempedoico tiene efectos secundarios musculares similares al placebo^{40,42}. El ácido bempedoico (dosis única disponible, 180 mg/día) reduce los niveles de cLDL en aproximadamente un 23% en monoterapia, en aproximadamente un 18% combinado con estatinas^{40,42} y en un 38% cuando se administra una dosis fija combinada con ezetimiba^{43,44}. El tratamiento con ácido bempedoico disminuyó la proteína C reactiva y no produjo un aumento de los niveles de hemoglobina A1c en pacientes normoglucémicos o con prediabetes⁴⁵. Estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que una variante genética que imita el efecto de inhibición de la ATP-citrato liasa y disminución de los niveles plasmáticos de cLDL por el mismo mecanismo de acción se asocia con reducciones similares del riesgo de ECV a las estatinas y otra clase de fármacos hipolipemiantes, con un beneficio demostrado por la reducción de cada unidad de cLDL⁴⁶.

Recomendaciones – tabla 1. Recomendaciones sobre la estimación del riesgo cardiovascular en personas sin enfermedad cardiovascular conocida (véase también la [tabla de evidencia 1 del material suplementario](#))

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda emplear el método SCORE2 en personas aparentemente sanas < 70 años de edad, sin ECVA establecida, DM, ERC, trastornos genéticos o raros de lípidos o PA para estimar el riesgo de ECV mortal o no mortal a 10 años ^{2 c}	I	B
Se recomienda emplear el método SCORE2-OP en personas aparentemente sanas ≥ 70 años de edad sin ECVA establecida, DM, ERC, trastornos genéticos o raros de lípidos o PA para estimar el riesgo de ECV mortal o no mortal a 10 años ^{3 c}	I	B
La presencia de aterosclerosis coronaria subclínica detectada por imagen o el aumento del score de CC determinado por TC se deben considerar como modificadores del riesgo en individuos con riesgo moderado o en aquellos que se encuentran en umbrales de tratamiento con el fin de mejorar la clasificación de riesgo ^{24,27,28,36 d}	IIa	B
Se debe considerar los modificadores de riesgo ^e en individuos con riesgo moderado o en aquellos que se encuentran en umbrales de tratamiento con el fin de mejorar la clasificación de riesgo ^{17,27,37 f}	IIa	B
En prevención primaria ^g , se recomienda el tratamiento farmacológico para la reducción del cLDL en las siguientes personas: • con riesgo muy alto y cLDL ≥ 1,8 mmol/l (70 mg/dl) o • con riesgo alto y cLDL ≥ 2,6 mmol/l (100 mg/dl) pese a la optimización de medidas no farmacológicas, con el fin de reducir el riesgo de ECV ^{1,13,38,39}	I	A

Continúa

En prevención primaria^a, se debe considerar el tratamiento farmacológico para la reducción del cLDL en las siguientes personas: • con riesgo muy alto y cLDL $\geq 1,4$ mmol/l (55 mg/dl) pero $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) o • con riesgo alto y cLDL $\geq 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) pero $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) o • con riesgo moderado y cLDL $\geq 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) pero $< 4,9$ mmol/l (190 mg/dl) o • con riesgo bajo y cLDL $\geq 3,0$ mmol/l (116 mg/dl) pero $< 4,9$ mmol/l (190 mg/dl) pese a la optimización de medidas no farmacológicas, con el fin de reducir el riesgo de ECV^{1,13,38,39}	Ila	A
---	-----	---

CC: calcio coronario; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; PA: presión arterial; SCORE2-OP: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2–Older Persons*; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2*; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cRecomendación revisada que sustituye a la recomendación basada en el método SCORE en la Guía ESC/EAS 2019.

^dRecomendación revisada que sustituye a la recomendación sobre el score de CC para la evaluación del riesgo en la Guía ESC/EAS 2019.

^eRecogidos en el Cuadro 1.

^fRecomendación nueva.

^gPersonas sin ECVA clínica conocida.

El estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado por placebo CLEAR OUTCOMES fue diseñado para determinar el potencial del ácido bempedoico en la reducción del riesgo CV en pacientes intolerantes a las estatinas y riesgo alto de desarrollar un evento CV adverso grave (MACE) durante un periodo medio de seguimiento de 40,6 meses⁴. Se incluyó un total de 13.970 pacientes, de los cuales alrededor del 70% eran de prevención secundaria y un 30% de prevención primaria. Se incluyó un grupo de pacientes que recibía una dosis baja de estatinas (dosis diaria de atorvastatina < 10 mg o equivalente) que constituyeron el 23% de la población del estudio. La diferencia promedio en el tiempo de los niveles de cLDL entre los grupos de ácido bempedoico y placebo fue de 0,57 mmol/l (22 mg/dl). El tratamiento con ácido bempedoico redujo en un 13% [hazard ratio (HR), 0,87; intervalo de confianza del 95% (IC95%), 0,79-0,96; $P = 0,004$] la tasa de MACE, definido como el criterio combinado de muerte por causas cardiovasculares, IM, ictus o revascularización coronaria. No se observó un efecto aparente sobre la muerte CV (HR, 1,04; IC95%, 0,88-1,24). La reducción del riesgo cardiovascular con ácido bempedoico fue similar a la obtenida con estatinas para una magnitud absoluta dada de disminución del cLDL⁴⁷. La tasa de mialgia fue similar en ambos brazos del estudio. El tratamiento con ácido bempedoico aumentó el riesgo de elevación de enzimas hepáticas [> 2 veces del límite superior de lo normal (LSN) para la alanina aminotransferasa (ALT) o para el aspartato aminotransferasa (AST), 4,5% frente al 3,0%], insuficiencia renal (11,5% frente al 8,6%), hiperuricemia (10,9% frente al 5,6%), gota (3,1% frente al 2,1%), colestiasis (2,2% frente al 1,2%), aumento del recuento plaquetario (7,2% frente al 0,8%) y disminución de los niveles de hematocritos (2,3% frente al 0,1%). Debido a que el ácido bempedoico puede producir un aumento pequeño y reversible del ácido úrico, es preciso tomar precauciones en los pacientes con historia de gota, aunque la gota no constituye una contraindicación absoluta para el uso de ácido bempedoico.

La tabla 2 de recomendaciones recoge las nuevas recomendaciones sobre el uso de ácido bempedoico para la reducción del cLDL [que complementan a las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico con estatinas, ezetimiba y anticuerpos monoclonales de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) de la guía ESC/EAS de 2019 ESC/EAS]¹. La figura 2 resume la reducción media (%) de los niveles de cLDL con diferentes

tratamientos farmacológicos, solos o combinados. Dado que existe una considerable variabilidad interindividual en la respuesta a cualquier tratamiento hipolipemiante (solo o combinado), es necesario monitorizar la respuesta y adaptar el tratamiento tras su instauración. Como se señala en la Guía ESC/EAS de 2019¹, los niveles de cLDL deben medirse a las 4-6 semanas del inicio o de la intensificación del tratamiento hipolipemiante.

El inclisiran, una pequeña molécula de ácido ribonucleico de interferencia (ARNi) que inhibe la síntesis de PCSK9, puede ser una alternativa a los anticuerpos monoclonales contra la PCSK9 (alirocumab y evolocumab). En estudios de fase III, el inclisiran se asoció a una reducción de los niveles de cLDL de aproximadamente el 50%⁴⁸. Dos estudios de resultados CV con inclisiran [> 16.000 pacientes con ECV (NCT03705234) y 17.000 pacientes con ECVA (NCT05030428)] están en curso y se espera que informen sus resultados primarios en 2026 y 2027, respectivamente.

En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en los que las estatinas y los inhibidores de la PCSK9 son poco eficaces e insuficientes para reducir adecuadamente los niveles de cLDL⁴⁹, el evinacumab, un anticuerpo monoclonal contra la ANGPTL3 (proteína 3 similar a la angiopoietina), ha mostrado beneficios potenciales con una reducción del cLDL cercana al 50%^{5,50,51}.

Los pacientes que no puede tratarse con estatinas debido a sus efectos secundarios representan un reto en la práctica clínica. En estos casos, la adición de otra clase de fármaco modificador de lípidos a la dosis máxima tolerada de estatinas es una opción terapéutica valiosa¹. El estudio EWTOPIA (*Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older*) ha proporcionado nueva evidencia sobre la capacidad del ezetimiba para reducir el riesgo de eventos de ECVA en ausencia de tratamiento con estatinas (aunque no necesariamente debido a intolerancia) en personas mayores (≥ 75 años) sin historia de enfermedad arterial coronaria⁵². Como concepto general, este grupo de trabajo recomienda añadir un tratamiento diferente a las estatinas con beneficios cardiovasculares probados, como ezetimiba, anticuerpos monoclonales contra la PCSK9 o ácido bempedoico, solos o combinados, para reducir el cLDL si no se alcanzan los objetivos para el cLDL con la dosis máxima tolerada de estatinas; la elección del tratamiento debe estar basada en la magnitud de la reducción adicional del cLDL que es necesaria, en las preferencias de los pacientes, la disponibilidad y el coste del tratamiento.

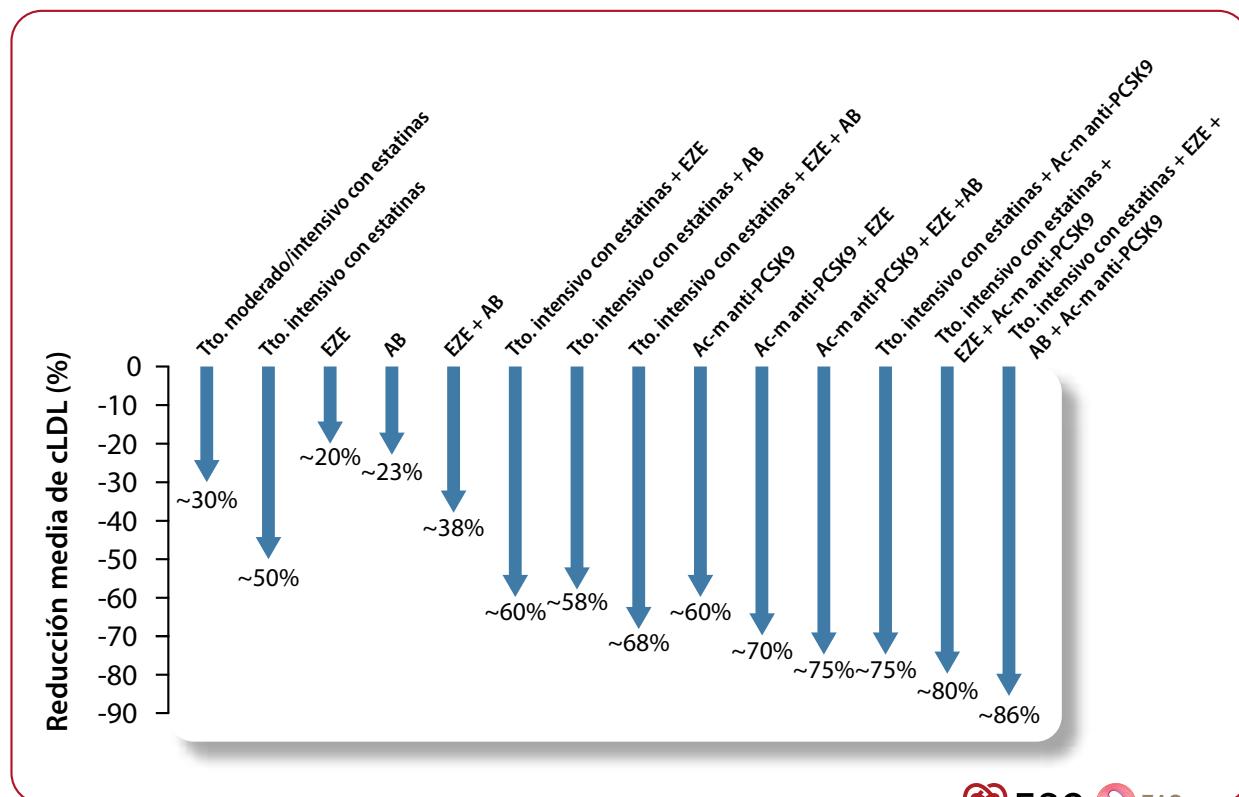


Figura 2. Reducción media de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con distintos tratamientos farmacológicos con beneficios cardiovasculares probados. AB: ácido bempedoico; Ac-m: anticuerpo monoclonal; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EZE: ezetimiba; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina 9; Tto.: tratamiento.

Recomendaciones – tabla 2. Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico para reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (véase también la [tabla de evidencia 2 del material suplementario](#))

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes que no pueden tomar estatinas se recomienda el uso de fármacos distintos de las estatinas con beneficio cardiovascular probado ^c , en tratamiento solo o combinado, para reducir los niveles de cLDL y el riesgo de eventos CV; la elección debe estar basada en la magnitud de la reducción adicional de cLDL que es necesaria ^{4,53,54}	I	A
El ácido bempedoico está recomendado en pacientes que no pueden tomar estatinas para alcanzar los objetivos del cLDL ⁴	I	B
Se debe considerar la adición de ácido bempedoico a la dosis máxima tolerada de estatinas, con o sin ezetimiba, en pacientes con riesgo alto o muy alto con el fin de alcanzar el objetivo para el cLDL ^{42,55}	IIa	C
Se debe considerar el uso de evinacumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica de ≥ 5 años de edad que no alcanzan el objetivo para el cLDL pese a recibir dosis máximas de tratamiento hipolipemiante con el fin de reducir los niveles de cLDL ^{5,50,51}	IIa	B

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina 9.

Esta tabla complementa pero no sustituye a la tabla sobre el tratamiento farmacológico para reducir el cLDL de la Guía ESC/EAS 2019 sobre dislipemias¹.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEzetimiba, anticuerpos monoclonales contra la PCSK9, ácido bempedoico.

5. COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN INICIAL POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Hace dos décadas se estableció una asociación clara entre el tratamiento hipolipemiante intensivo y mejores resultados en pacientes con SCA^{56,57}, que respaldaba el principio de «cuanto más bajo mejor» aplicable a la reducción de los niveles de cLDL en este

contexto. El tratamiento hipolipemiante es uno de los pilares del manejo de estos pacientes, tanto en la fase temprana del SCA⁵⁸ como posteriormente durante el periodo crónico y estable⁵⁹. Los pacientes que sufren un SCA tienen un riesgo particularmente alto de eventos CV recurrentes, especialmente durante el primer año tras el alta hospitalaria⁶⁰. Datos de estudios observacionales muestran una incidencia acumulada del 10% de sufrir un segundo

IM, un ictus o muerte CV en los primeros 100 días tras el primer IM⁶¹, alcanzando el 33% a los 5 años⁶². Incluso en un contexto ideal tras un SCA, los pacientes pueden tener que esperar hasta 12 semanas para recibir un tratamiento hipolipemiente óptimo y gradual, como se indica en la guía de 2019¹. El periodo temprano tras un SCA es la fase más vulnerable después de un evento coronario grave. Estudios observacionales muestran que con frecuencia no se prescribe un tratamiento hipolipemiente intensivo, con escasos ajustes de la dosis tras el alta⁶³, y que la mayoría de los pacientes no alcanza los objetivos de cLDL^{17,64,65}. Las razones son multifactoriales, entre ellas se podría mencionar la inercia en la prescripción (prescripción de tratamiento con estatinas de menor intensidad), adherencia no adecuada al tratamiento hipolipemiente debido a sus efectos secundarios o reticencia a recibir este tratamiento⁵⁹ y retrasos o pérdidas durante el seguimiento tras el alta de la hospitalización inicial.

El estudio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) mostró que la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas (simvastatina 40 mg) durante los primeros 10 días (promedio de 5 días) tras un SCA resultó en un incremento de la disminución de los niveles de cLDL y una reducción modesta pero significativa de eventos CV adversos⁶⁶. Recientemente, varios estudios pequeños demostraron que un tratamiento hipolipemiente muy intensivo instaurado en la fase aguda tras un SCA es seguro, viable y efectivo con el fin de lograr que un mayor número de pacientes alcance los objetivos recomendados para el cLDL⁶⁷⁻⁶⁹. Así mismo, los estudios HUYGENS⁷⁰ (*High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study*) y PACMAN-AMI⁷¹ (*Effects of the PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Myocardial Infarction*) reportaron mejores resultados en relación al tamaño y la composición de la placa como respuesta a la reducción aguda y altamente intensiva de los niveles de cLDL en población vulnerable tras sufrir un SCA. Se ha descrito una reducción continua de eventos CV adversos incluso cuando la disminución de los niveles de cLDL excedía los objetivos recomendados actualmente por las guías de práctica clínica⁷²⁻⁷⁴. Recientemente, el registro SWEDEHEART (*Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies*) reportó el riesgo más bajo de eventos CV en pacientes que alcanzaron una disminución temprana y mantenida de los niveles de cLDL hasta los objetivos recomendados tras el IM. Una estrategia gradual para la reducción del cLDL después de un IM podría, por lo tanto, resultar en un retraso en lograr los objetivos en comparación con la intensificación temprana^{75,76}. Estos datos respaldan la estrategia terapéutica de «cuanto antes, más bajo, mejor» para la reducción del cLDL en pacientes con SCA⁵⁸.

Dado que el grado de reducción del cLDL en respuesta al tratamiento farmacológico es predecible según los niveles basales de cLDL, cabe asumir que una proporción significativa de pacientes con SCA no alcanzará los objetivos solo con tratamiento intensivo con estatinas que se prescribe al alta⁷⁷. Por lo tanto, y en línea con la Guía ESC 2023 sobre el manejo de pacientes con SCA⁵⁸, este grupo de trabajo propone que se considere en todos los pacientes con SCA una estrategia temprana e intensiva de reducción del cLDL, con inicio inmediato del tratamiento con estatinas y la combinación con uno o más fármacos distintos a las estatinas con beneficio CV demostrado, y teniendo en cuenta el tratamiento hipolipemiente de cada paciente antes de sufrir un SCA. La elección de los fármacos del tratamiento combinado se basa en la magnitud de la reducción adicional de cLDL que se requiera. Existen varios

fármacos y combinaciones de fármacos con diferentes eficacias y tiempos de inicio de acción que permiten aplicar una estrategia de «actuar pronto y con decisión» (figura 2). La tabla 3 recoge nuevas recomendaciones para pacientes que reciben o no reciben previamente tratamiento hipolipemiente en el momento del SCA. Además de las recomendaciones sobre el tratamiento en la fase aguda del SCA, los niveles de cLDL deben evaluarse cada 4-6 semanas después del inicio o la intensificación del tratamiento hipolipemiente y se recomienda mantener el tratamiento durante el resto de la vida para alcanzar los niveles recomendados de cLDL¹.

Varios ensayos clínicos en curso, como los estudios EVOLVE-MI (*EVOLocumab Very Early After Myocardial Infarction*; NCT05284747) y AMUNDSEN-real (*Evolocumab or normal strategies to reach LDL objectives in acute myocardial infarction upbound to PCI*; EU-DRAC:20210-005738-0), están investigando el beneficio potencial de la administración de evolocumab en el momento del SCA y sus resultados se esperan en 2026-2027.

Recomendaciones – tabla 3. Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiente en pacientes con síndrome coronario agudo (véase también la [tabla de evidencia 3 del material suplementario](#))

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda intensificar el tratamiento hipolipemiente durante la hospitalización inicial por SCA para pacientes que recibían este tratamiento antes del ingreso con el fin de reducir adicionalmente los niveles de cLDL	I	C
Se debe considerar iniciar el tratamiento combinado de alta intensidad con estatinas y ezetimiba durante la hospitalización inicial por SCA en pacientes que no recibían tratamiento previamente y en los que no se espera alcanzar los objetivos para el cLDL con estatinas solas ⁶⁶	Ila	B

Esta tabla complementa pero no sustituye a la tabla de la Guía ESC/EAS 2019 sobre dislipemias.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6. LIPOPROTEÍNA(A)

Estudios epidemiológicos y genéticos respaldan una posible relación causal y una asociación directa y continua entre los niveles plasmáticos elevados de Lp(a) y un riesgo mayor de ECVA y estenosis aórtica (EA)⁷⁸. Datos emergentes sugieren que la alta concentración de Lp(a) puede conferir un mayor riesgo de ECVA y EA por partícula o contenido de colesterol que el cLDL^{37,79-84}. Los mecanismos por los que la Lp(a) y las LDL llevan a este aumento del riesgo difieren ligeramente⁷⁸. Según los datos de estudios de Reino Unido, Dinamarca y Estados Unidos, los riesgos más altos fueron para el IM y la EA, menos riesgo en la enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca y el riesgo más bajo fue para el ictus isquémico y la mortalidad CV y por cualquier causa^{37,78,79,85-90}. El riesgo asociado a niveles altos de Lp(a) aumenta ligeramente en valores de entre 30 mg/dl (62 nmol/l) y 50 mg/dl (105 nmol/l) y es clínicamente relevante en valores superiores a 50 mg/dl (105 nmol/l), además, los niveles más elevados se asocian a un aumento mayor del riesgo CV.

La concentración de Lp(a) se determina predominantemente por factores genéticos (> 90%), más que ninguna otra lipoproteína, y los niveles varían entre distintas etnias⁸³. Se produce un incremento gradual del riesgo causado por niveles altos de Lp(a) y, si estos no se tienen en cuenta, el riesgo se puede infraestimar sustancialmente (figura 3)⁷⁸. La medición de la Lp(a) debe considerarse al menos una vez en la vida de los adultos¹, ya sea en el primer perfil lipídico o en el siguiente si se ha realizado con anterioridad. El cribado es particularmente importante en pacientes jóvenes con hipercolesterolemia familiar o ECVA prematura, sin otros factores de riesgo identificables, o con historia familiar de ECVA prematura o de niveles altos de Lp(a), o en individuos con riesgo moderado o que se encuentran en umbrales de decisión de tratamiento, para mejorar la clasificación del riesgo. Los niveles de Lp(a) pueden aumentar tras la menopausia, cuando sería razonable realizar una segunda medición, particularmente si los niveles premenopáusicos estaban en valores limítrofes^{78,91}. En la medición de la Lp(a) existe una variabilidad considerable entre los diferentes ensayos, debida en parte a la estructura de la apo(a) y a la variabilidad en las repeticiones de

Kringle-IV, lo que puede dar lugar a una subestimación o sobreestimación de los niveles de Lp(a). Aunque se prefiere la medición en unidades molares (nmol/L), pueden utilizarse unidades de masa con fines clínicos.

Aunque no se ha demostrado que la Lp(a) mejore la predicción de riesgo añadida a las escalas recomendadas actualmente (SCORE2, SCORE2-OP), un estudio en el que se investigó si los niveles elevados de Lp(a) mejoraba la predicción de riesgo de IM adicionalmente a los factores de riesgo convencionales mostró que las concentraciones de Lp(a) > 47 mg/dl permitieron reclasificar correctamente un 23% de los primeros eventos de IM, mientras que ningún evento se reclasificó incorrectamente, en una cohorte de 8.720 individuos⁸⁴.

Hasta la fecha no se ha demostrado si la reducción de la Lp(a) puede reducir el riesgo de progresión de la ECVA y la EA; igualmente, se desconoce el grado de reducción de la Lp(a) necesario para obtener un beneficio clínico. Ante la ausencia de terapias específicas para reducir la Lp(a), es razonable un manejo temprano del riesgo y una reducción más intensiva del cLDL, teniendo en

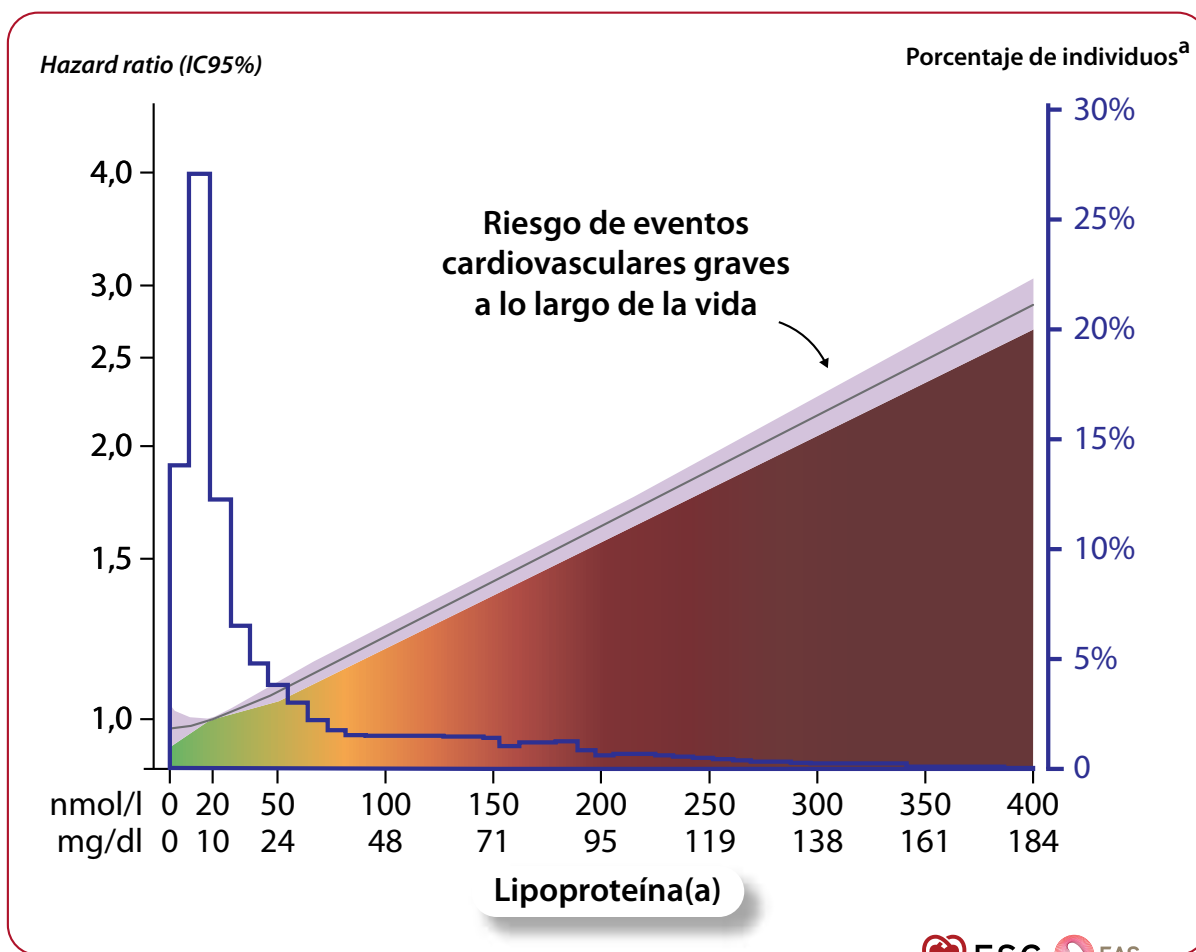


Figura 3. Asociación entre los niveles de Lp(a) y el riesgo de eventos cardiovasculares graves a lo largo de la vida. IC: intervalo de confianza; Lp(a): lipoproteína (a). El riesgo de eventos cardiovasculares graves comienza a aumentar ligeramente con niveles de Lp(a) > 62 nmol/l (30 mg/dl) y el aumento del riesgo es más pronunciado en individuos con niveles de Lp(a) ≥ 105 nmol/l (50 mg/dl). Las líneas grises indican la razón de riesgo ajustada y el intervalo de confianza del 95% (eje “y” izquierdo) para el riesgo a lo largo de la vida de eventos cardiovasculares graves para una concentración dada de Lp(a) en relación con la mediana de Lp(a) en la población (datos del *United Kingdom Biobank*, subanálisis que incluyó 415.274 individuos de raza caucásica)⁷⁸. La línea azul muestra la distribución de frecuencia de los niveles de Lp(a), con los porcentajes respectivos indicados en el eje “y” derecho (datos del *United Kingdom Biobank* que incluyen a 443.180 individuos sin ECV aterosclerótica previa)³⁷.

cuenta tanto el riesgo CV absoluto y los niveles de Lp(a)⁷⁸. En el siguiente enlace está disponible un algoritmo para calcular el riesgo y el beneficio de la reducción de la Lp(a): http://www.eas-society.org/LPA_risk_and_benefit_algorithm. Aunque estudios pequeños han sugerido que las estatinas podrían tener un ligero efecto de elevación de la Lp(a), los datos a nivel individual de los participantes en siete estudios de resultados sobre estatinas, aleatorizados y con grupo de control, muestran que las estatinas no tienen ningún efecto sobre las concentraciones de Lp(a)⁹². Consecuentemente, en la decisión clínica se debe considerar el grado de elevación de la Lp(a) y otros factores de riesgo y se debe recomendar el tratamiento intensivo con estatinas a los pacientes con concentraciones altas de Lp(a) siempre que su riesgo sea suficientemente alto.⁹³

Actualmente se están probando fármacos específicos para la reducción de la Lp(a) en estudios clínicos aleatorizados. Los tratamientos inyectables basados en ARN (ya sea oligonucleótido antisentido o ARN de interferencia pequeña) que actúan sobre la producción de apolipoproteína(a) en el hepatocito reducen la concentración de Lp(a) entre un 80% y un 90%⁹⁴⁻⁹⁷. Se está investigando, además, un inhibidor oral de molécula pequeña y un ARN de interferencia pequeña que pueden reducir significativamente la Lp(a)⁹⁸⁻¹⁰⁰.

La tabla 4 de recomendaciones incluye una nueva recomendación que refleja el aumento del riesgo CV a través del espectro de niveles elevados de Lp(a)¹. Se considera razonable tener en cuenta los niveles de Lp(a) > 50 mg/dl (≥ 105 nmol/l), presentes en al menos el 20% de la población⁸³, con el fin de mejorar la estimación del riesgo CV en todas las categorías de riesgo; así mismo, este punto de corte debe considerarse como un modificador del riesgo que podría reclasificar la categoría de riesgo CV específicamente en individuos con riesgo moderado o individuos que se encuentran en umbrales de decisión de tratamiento (véase el Cuadro 1 y la tabla 1 de recomendaciones).

Recomendaciones – tabla 4. Recomendaciones sobre la determinación de la lipoproteína(a) (véase también la [tabla de evidencia 4 del material suplementario](#))

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Los niveles de Lp(a) > 50 mg/dl (105 nmol/l) deben considerarse en todos los adultos como un potenciador del riesgo CV, además, los niveles más altos de Lp(a) se asocian con un incremento mayor del riesgo ^{37,101}	Ila	B

CV: cardiovascular; Lp(a): lipoproteína(a).

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7. HIPERTRIGLICERIDEMIA

Los niveles de triglicéridos se asocian con el riesgo CV de forma independiente a los niveles de cLDL¹⁰²⁻¹⁰⁴. Con respecto al tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia, en esta actualización se sigue recomendando las estatinas como fármaco de primera línea para reducir el riesgo de ECV en pacientes con riesgo alto¹.

Actualmente, los fibratos disponibles (gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato) ejercen un efecto moderado en la reducción de triglicéridos¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. El fenofibrato y el bezafibrato llevan a

reducciones pequeñas del cLDL, pero no se asocian a una reducción de MACE (IM, ictus isquémico, mortalidad CV) o de la mortalidad total en pacientes tratados con estatinas. En estos estudios solo se observó una reducción del IM no mortal en el análisis de un subgrupo de pacientes con dislipemia aterogénica (cLDL bajo y triglicéridos altos)^{105,106}. En un análisis preespecificado de subgrupos del estudio FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*), el fenofibrato se asoció con un riesgo menor de amputación de miembros inferiores, posiblemente no mediado por mecanismos relacionados con los lípidos¹⁰⁸. El estudio PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes*) mostró recientemente que el pemafibrato¹⁰⁹, un modulador del receptor del proliferador de peroxisoma activado (PPAR- α), no redujo el riesgo de MACE en 10.497 pacientes con DM2, hipertrigliceridemia leve-moderada y niveles bajos de cLDL; sin embargo, en este estudio el pemafibrato incrementó los niveles de ApoB y cLDL. En términos generales, y en contraste con la evidencia firme que existe sobre la reducción del riesgo de ECVa con tratamientos hipolipemiantes, no se ha establecido la eficacia de la reducción de los niveles de triglicéridos con fibratos para reducir este riesgo. Este documento de actualización respalda las recomendaciones de clase IIb de la Guía ESC/EAS 2019 sobre el uso de fenofibrato o bezafibrato¹. Los fibratos no están indicados para reducir el colesterol sérico ni los niveles de cLDL¹¹⁰.

Con respecto a los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA), el estudio STRENGTH, que fue publicado tras la publicación de la Guía ESC/EAS de 2019¹, no logró demostrar el beneficio de la combinación de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en 13.078 pacientes (70% con diabetes; 56% con ECVa establecida) en la reducción de MACE (criterio combinado de muerte cardiovascular, IM no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria o angina inestable que requiere hospitalización)⁸.

Las razones que explicarían la discordancia entre los resultados negativos del estudio STRENGTH frente a los resultados positivos del estudio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial*)¹¹¹, los cuales se publicaron dos años antes, pueden estar relacionadas con las diferencias en las poblaciones de los estudios, los compuestos activos del tratamiento (una combinación de EPA y DHA frente a dosis alta de icosapento de etilo, es decir, un éster etílico de EPA altamente purificado, respectivamente) o una formulación de placebo (placebo que contiene aceite de maíz o aceite mineral, respectivamente)¹¹²⁻¹¹⁴. Los mecanismos de acción propuestos por los que el EPA reduce específicamente el riesgo cardiovascular son los distintos efectos sobre la oxidación de los lípidos, la inflamación, la organización/estructura de la membrana, la formación de dominios de colesterol y la función endotelial^{115,116}. En vista de la nueva evidencia proporcionada por el estudio STRENGTH, después de revisar la recomendación respectiva al uso de PUFA, se indica explícitamente que debe considerarse el uso de icosapento de etilo en dosis altas (como en el estudio REDUCE-IT) en pacientes con riesgo alto o muy alto y niveles elevados de triglicéridos [nivel de triglicéridos en ayunas: 135-499 mg/dl (1,52-5,63 mmol/l)] pese a recibir tratamiento con estatinas, con el fin de reducir el riesgo de eventos CV (tabla 5 de recomendaciones).

El volanesorsén es un oligonucleótido antisentido dirigido al ARN mensajero de la apolipoproteína C-III hepática que reduce los niveles plasmáticos de ApoC-III, triglicéridos y quilomicrones. En un estudio en fase III, aleatorizado, con enmascaramiento doble y duración de 52 semanas, que incluyó 66 pacientes con

síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) y niveles marcadamente elevados de triglicéridos [concentración basal promedio de 2209 mg/dl (24,96 mmol/l)], el volanesorsén redujo los niveles de triglicéridos en un 77% durante los primeros 3 meses y se alcanzaron niveles < 750 mg/dl (< 8,48 mmol/l) en el 77% de los pacientes tratados con volanesorsén. Los efectos secundarios más comunes fueron trombocitopenia que requirió monitorización frecuente y reacciones en el sitio de la inyección en el 60% de los pacientes tratados con volanesorsén⁶. Un metanálisis de los datos de pacientes individuales de tres estudios aleatorizados y con grupo de control que incluyó pacientes con niveles de triglicéridos > 500 mg/dl (> 5,65 mmol/l) ($n = 207$) mostró una reducción significativa del riesgo de pancreatitis aguda durante un seguimiento medio de 8,1 meses¹¹⁷. El volanesorsén ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (pero no por la FDA) como un complemento de la dieta para pacientes adultos con SQF genéticamente confirmada y riesgo alto de pancreatitis, en los que la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos es insuficiente. Este fármaco debe considerarse para pacientes con hipertrigliceridemia severa debido al SQF (nueva recomendación en la tabla 5 de recomendaciones).

Actualmente se están desarrollando estudios clínicos aleatorizados sobre nuevos medicamentos para la reducción de los niveles de triglicéridos. Los tratamientos inyectables basados en el ARN (oligonucleótido antisentido o ARN de interferencia pequeña) dirigidos a la ApoC-III pueden reducir las concentraciones de triglicéridos en un 80% dependiendo de la dosis, el intervalo, el principio específico y la población de pacientes¹¹⁸⁻¹²¹.

Recomendaciones—tabla 5. Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con hipertrigliceridemia (véase también la [tabla de evidencia 5 del material suplementario](#))

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la administración de dosis altas de icosapento de etilo (2 x 2 g/día) combinadas con una estatina para pacientes con riesgo alto o muy alto y niveles altos de triglicéridos (concentración de triglicéridos en ayunas: 135-499 mg/dl o 1,52-5,63 mmol/l), con el fin de reducir el riesgo de eventos CV ^{8,111}	Ila	B
Se debe considerar la administración de volanesorsén (300 mg/semana) a pacientes con hipertrigliceridemia severa (> 750 mg/dl o > 8,5 mmol/l) debido al síndrome de quilomicronemia familiar, con el fin de reducir los niveles de triglicéridos y el riesgo de pancreatitis ^{6,117}	Ila	B

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8. PREVENCIÓN PRIMARIA EN INDIVIDUOS CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Las personas con VIH tienen el doble de riesgo de ECVA que la población general^{17,122}. Entre los mecanismos subyacentes cabe mencionar la inflamación crónica, la activación inmune, la

dislipemia causada por el tratamiento antirretroviral (TAR) y factores tradicionales de riesgo CV¹²³. El riesgo cardiovascular suele infraestimarse en estas personas cuando se aplican herramientas convencionales para la predicción del riesgo¹²⁴. En la Guía ESC/EAS 2019¹ se recomendaba que debía considerarse el tratamiento hipolipemiente (fundamentalmente estatinas) en pacientes con VIH y dislipemia para alcanzar un objetivo de cLDL similar al descrito para los pacientes de riesgo alto (clase IIa, nivel C). Los resultados del estudio REPRIEVE publicado recientemente justifican la actualización de la recomendación sobre el tratamiento con estatinas para personas con VIH. Este estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado por placebo reclutó a 7.769 participantes con VIH en prevención primaria, con edades comprendidas entre los 40 y los 75 años y riesgo bajo-moderado de ECVA que recibían tratamiento antirretroviral¹⁷. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con pitavastatina (4 mg una vez al día) o placebo. Los criterios de valoración principales fueron los MACE, compuestos de muerte CV, IM, hospitalización por angina inestable, ictus, accidente isquémico transitorio, isquemia arterial periférica, revascularización o muerte por causa indeterminada. El estudio se interrumpió prematuramente por eficacia tras un seguimiento medio de 5,1 años, en el que se observó una incidencia un 35% menor de MACE en el grupo de pitavastatina comparada con placebo (HR, 0,65; IC95%, 0,48-0,90; $P = 0,002$). La eficacia fue similar en hombres y mujeres—un hallazgo importante ya que las mujeres tienen un riesgo más alto de ECVA asociada al VIH¹²⁵. Hay que señalar que las tasas de síntomas musculares y de diabetes de nueva aparición fueron más altas en el grupo de personas con VIH tratadas con pitavastatina (2,4% frente al 1,3% y 5,3% frente al 4,0%, respectivamente). El número necesario de tratar en 5 años para prevenir un MACE fue de 106. En el estudio REPRIEVE, la pitavastatina (4 mg al día) no interactuó con los fármacos antirretrovirales; la elección de la estatina debe basarse en las interacciones potenciales entre fármacos, dado que se pueden producir interacciones significativas entre ciertas estatinas y algunos fármacos antirretrovirales específicos¹²⁶. En esta actualización la nueva recomendación sobre el tratamiento con estatinas para personas con VIH ≥ 40 años en prevención primaria se encuentra en la tabla 6 de recomendaciones.

No se han realizado estudios de resultados sobre otros tratamientos hipolipemiantes en personas con VIH, pero se dispone de datos sobre la reducción del cLDL y la tolerancia al tratamiento con ezetimiba y anticuerpos monoclonales contra la PCSK9.

La ezetimiba en monoterapia o combinada con estatinas reduce los niveles de cLDL en personas con VIH que reciben TAR en el mismo grado que personas sin VIH y se tolera bien, aunque los estudios realizados son pequeños¹²⁷⁻¹²⁹. En relación a los inhibidores de la PCSK9, un ensayo clínico aleatorizado y con enmascaramiento doble que incluyó 464 pacientes con VIH tratados con TAR (35,6% sin ECVA documentada) mostró que el evolocumab redujo los niveles de cLDL en un 56,9%, comparado con placebo, y fue bien tolerado¹³⁰. De momento no se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del ácido bempedoico ni del icosapento de etilo en personas con VIH.

Recomendaciones – tabla 6. Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en la prevención primaria de personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (véase también la [tabla de evidencia 6 del material suplementario](#))

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
El tratamiento con estatinas está recomendado en prevención primaria para personas con VIH, ≥ 40 años de edad, independientemente del riesgo cardiovascular estimado y de los niveles de cLDL para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares; la elección de la estatina debe estar basada en las interacciones potenciales entre fármacos ⁷	I	B

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9. PACIENTES CON CÁNCER Y RIESGO ALTO O MUY ALTO DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR RELACIONADA CON LA QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia basada en la antraciclina es un componente clave de varios regímenes de tratamiento oncológico para muchos tipos de cáncer (p. ej., cáncer de mama o linfomas). Su uso se asocia con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en alrededor del 20% de los pacientes en los primeros 5 años, dependiendo de la dosis acumulada recibida¹³¹.

Recientemente, cuatro estudios aleatorizados evaluaron el papel cardioprotector de las estatinas en pacientes con cáncer tratados con antraciclina^{9,132-134}. El estudio STOP-CA, un estudio multicéntrico, con enmascaramiento doble, aleatorizado y con grupo de control, comparó la atorvastatina (40 mg al día) frente a placebo en 300 pacientes con linfoma. El criterio de valoración principal, definido como la proporción de pacientes con una disminución absoluta $\geq 10\%$ de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) hasta un valor final $< 55\%$ a los 12 meses, ocurrió más frecuentemente en el grupo de placebo, comparado con el grupo de atorvastatina (22% frente al 9%, respectivamente; $P = 0,002$)⁹. En tres estudios más pequeños se llegó a distintas conclusiones¹³²⁻¹³⁴ (véase el [material suplementario](#)), que podrían explicarse por las diferencias en las poblaciones de pacientes, el riesgo CV, los tamaños de las muestras, los resultados o la duración del seguimiento. Aunque la evidencia que respalda el uso de estatinas como tratamiento cardioprotector contra la cardiotoxicidad inducida por antraciclina es inequívoca, esta actualización de la guía apoya la recomendación de clase IIa introducida en la Guía ESC 2022 sobre cardio-oncología¹³⁵ sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con riesgo alto o muy alto de desarrollar toxicidad CV relacionada con tratamientos oncológicos (nueva recomendación en la tabla 7 de recomendaciones). Esta recomendación se basa en los resultados netos positivos del mayor de estos estudios (STOP-CA) y en dos metanálisis de los estudios aleatorizados disponibles (incluidos dos estudios sin enmascaramiento)^{136,137}, y en la seguridad general de las estatinas en este contexto, en el que no se ha reportado un aumento de la hepatotoxicidad ni la miopatía^{9,132-134}.

Los efectos de tratamientos hipolipemiantes distintos a las estatinas en la FEVI u otros resultados cardiovasculares en pacientes a tratamiento oncológico no han sido probados.

Recomendación – tabla 7. Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas de los pacientes que reciben tratamiento oncológico (véase también la [tabla de evidencia 7 del material suplementario](#))

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar el tratamiento con estatinas en pacientes adultos con riesgo alto o muy alto de desarrollar toxicidad cardiovascular relacionada con la quimioterapia ^c con el fin de reducir el riesgo de disfunción cardíaca inducida por antraciclina ^{9,132-134}	IIa	B

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLa estratificación del riesgo basal de toxicidad cardiovascular se trata detalladamente en la Guía ESC 2022 sobre cardio-oncología.¹³⁵

10. SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

El papel de la dieta saludable en la reducción de los niveles de lípidos aterogénicos y en la reducción del riesgo CV se trata detalladamente en la Guía ESC/EAS 2019¹. Una dieta saludable generalmente se define como un patrón alimentario bajo en grasas saturadas y con una ingesta alta de alimentos integrales, vegetales, frutas y pescado¹. Con respecto a los suplementos dietéticos no existe evidencia firme de que estos productos puedan reducir el riesgo CV. En cuanto a las preparaciones de levadura roja de arroz, aunque se ha reportado un efecto hipocolesterolemizante clínicamente relevante con preparados seleccionados (purificados, de dosis alta), no existe evidencia convincente que demuestre el beneficio clínico de este tratamiento. Así mismo, no existe evidencia de que los suplementos de PUFA puedan reducir los niveles de cLDL o el riesgo de eventos CV—a excepción del icosapento de etilo purificado de dosis alta empleado en el contexto de la hipertrigliceridemia. En la misma línea, el estudio OMEMI recientemente publicado, en el que se probó el uso de suplementos de PUFA (DHA + EPA) en pacientes mayores (70-82 años de edad) sin triglicéridos elevados que sufrieron recientemente (2-8 semanas) un infarto agudo de miocardio, no demostró una reducción de los eventos clínicos comparados con placebo¹¹. El reciente estudio SPORT fue un estudio monocéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento simple que incluyó a personas sin historia de ECVA y con una estimación de riesgo aumentado a 10 años de desarrollar esta enfermedad. Los participantes ($n = 199$) se asignaron aleatoriamente a tratamiento con rosuvastatina (5 mg al día), a placebo o a aceite de pescado, canela, ajo, cúrcuma, esteroides vegetales o levadura roja de arroz. A los 28 días, la reducción del cLDL (criterio de valoración principal) fue mayor con rosuvastatina que con el resto de suplementos o con placebo, además, ninguno de los suplementos dietéticos llevó a una reducción significativa del cLDL comparados con placebo¹⁰. Los fitoesteroides reducen la absorción intestinal de colesterol y aumentan su excreción y, a dosis de hasta 2 g al día, pueden reducir los niveles de cLDL en aproximadamente el 10% sin que se hayan observado efectos secundarios. No se han realizado estudios que muestren el beneficio de los fitoesteroides en los resultados CV¹³⁸. En junio de 2022, el Parlamento y el Consejo Europeos prohibieron la comercialización de suplementos alimentarios que contuviesen ≥ 3 mg de monacolininas de arroz fermentado con levadura roja, correspondiente a la prohibición de la Unión Europea relativa al uso de estos suplementos a dosis ≥ 3 mg/día, mientras que las dosis más bajas de estos suplementos están sujetas a restricciones (advertencias) y al escrutinio de la Unión Europea¹³⁹.

Con base en la totalidad de la evidencia disponible, incluidos los datos de estudios publicados desde 2019^{10,11}, esta actualización de la guía no respalda el uso de suplementos dietéticos o vitaminas que no hayan demostrado su seguridad y un efecto hipolipemiente significativo para reducir el riesgo de ECVA (nueva recomendación en la tabla 8 de recomendaciones).

Recomendaciones – tabla 8. Recomendaciones sobre suplementos dietéticos (véase también la [tabla de evidencia 8 del material suplementario](#))

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
No se recomienda el uso de suplementos dietéticos o vitaminas que no hayan demostrado su seguridad y un efecto hipolipemiente significativo para reducir el riesgo de ECVA ^{10,11}	III	B

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

11. TABLAS DE EVIDENCIA

Las [tablas de evidencia](#) están disponibles en la página *web* de *European Heart Journal*.

12. DECLARACIÓN SOBRE LA DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS

No se han generado ni analizado nuevos datos que avalen esta investigación.

13. FILIACIONES DE LOS AUTORES Y MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO

Autores/miembros del grupo de trabajo: Lale Tokgözoğlu, Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turquía; Lina Badimon, Cardiovascular Health Sciences, UVIC-UCC, Barcelona, España y Translational and Clinical Research, Foundation for Cardiovascular Prevention and Innovation, Barcelona, España; Colin Baigent, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, Reino Unido; Marianne Benn, Department of Clinical Biochemistry, Copenhagen University Hospital - Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca e Institute of Clinical Medicine, Copenhagen University, Copenhagen, Dinamarca; Christoph J. Binder, Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Viena, Austria; Alberico L. Catapano, Center for the Study of Atherosclerosis, Multimedica IRCCS, Milán, Italia y Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Milán, Italia; Guy G. De Backer, Public Health and Primary Care, Ghent University, Gante, Bélgica; Victoria Delgado, Cardiology, Hospital University Germans Trias i Pujol, Badalona, España; Natalia Fabin, Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milán, Italia y Department of Cardiovascular Diseases, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milán, Italia; Brian A. Ference, Cardiovascular Medicine, Deep Causal AI Institute for Clinical Translation, Cambridge, Reino Unido; Ian M. Graham, Department of Cardiology, Trinity College,

Dublín, Irlanda; Ulf Landmesser, Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Deutsches Herzzentrum der Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlín, Alemania y Friede Springer Cardiovascular Prevention Center@Charité, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Alemania; Ulrich Laufs, Department of Cardiology, Leipzig University, Leipzig, Alemania; Borislava Mihaylova, Wolfson Institute of Population Health, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido y Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, Reino Unido; Børge Grønne Nordestgaard, Clinical Biochemistry, Copenhagen University Hospital - Herlev and Gentofte, Copenhagen, Dinamarca e Institute of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; Dimitrios J. Richter, Cardiac Department, Euroclinic Hospital, Atenas, Grecia; Marc S. Sabatine, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, Estados Unidos de América y Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, Estados Unidos de América.

14. ANEXO

Grupo de documentos científicos de la ESC/EAS

Incluye a los revisores del documento y las sociedades nacionales de cardiología de la ESC.

Revisores del documento: Christian Eugen Mueller (coordinador de revisión de la ESC) (Suiza), Heinz Drexel (coordinador de revisión de la EAS) (Austria), Ana Abreu (Portugal), Marianna Adamo (Italia), Suleman Aktaa (Reino Unido), Folkert W. Asselbergs (Países Bajos), Antonio Baldini (Italia), Giuseppe Boriani (Italia), Margarita Brida (Croacia), Marianne Brodmann (Austria), Edina Cenko (Italia), Nikolaos Dargatzis (Alemania), Jörn Doppeide (Suiza), Christoph Ebenbichler (Austria), Estelle Gandjbakhch (Francia), Diana A. Gorog (Reino Unido), Ioanna Gouni-Berthold (Alemania), Luigina Guasti (Italia), Bettina Heidecker (Alemania), Borja Ibanez (España), Stefan James (Suecia), Peter Juni (Reino Unido), Marta Kałużna-Oleksy (Polonia), Konstantin A. Krychtiuk (Austria), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Roberto Lorusso (Países Bajos), Felix Mahfoud (Suiza), Marco Metra (Italia), Inge Moelgaard (Dinamarca), João Morais (Portugal), Lis Neubeck (Reino Unido), Steven E. Nissen (EE.UU.), Elena Ostro (Austria/ Suiza), Klaus G. Parhofer (Alemania), Leopoldo Perez De Isla (España), Maurizio Pesce (Italia/Arabia Saudí), Zaneta Petrulioniene (Lituania), Eva Prescott (Dinamarca), Ernst Rietzschel (Bélgica), Bianca Rocca (Italia), Jose Fernando Rodriguez Palomares (España), Xavier Rossello (España), Anna Sannino (Alemania), Anne Grete Semb (Noruega), Jolanta M. Siller-Matula (Austria), Thenral Socrates (Suiza), Felix C. Tanner (Suiza), Johann Wojta (Austria), Alberto Zamboni (Italia) y Katja Zeppenfeld (Países Bajos). Colaborador que se retiró o solo participó en una parte del proceso de revisión: Winfried Maerz (Alemania).

Sociedades Nacionales de Cardiología que han participado activamente en la revisión de la Actualización 2025 de la Guía ESC 2019 sobre el manejo de las dislipemias:

Alemania: German Cardiac Society, Oliver Weingärtner; **Argelia:** Algerian Society of Cardiology, Nadia Laredj; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Walter Stefan Speidl; **Azerbaiyán:** Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bosnia-Herzegovina:**

Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kusljagic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Finn Lund Henriksen; **Egipto:** Egyptian Society of Cardiology, Mohamed Seleem Mohamed; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **España:** Spanish Society of Cardiology, Rosa Fernandez-Olmo; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Markus Juonala; **Francia:** French Society of Cardiology, Franck Boccara; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrukidze; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Maria Marketou; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Axel F. Sigurdsson; **Israel:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Savina Nodari; **Kazajstán:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Makhabbat Bekbossynova; **Kirguizistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Kosovo (República de):** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Sanda Jegere; **Líbano:** Lebanese Society of Cardiology, Samir Arnaout; **Libia:** Libyan Cardiac Society, Osama Bheleel; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Jurgita Plisiene; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Macedonia del Norte:** National Society of Cardiology of North Macedonia, Marijan Bosevski; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark Abela; **Marruecos:** Moroccan Society of Cardiology, Nazzi Mbarek; **Moldavia (República de):** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Elisabeth K. Vesterbekkmo; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Maarten J.G. Leening; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Jacek Kubica; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Jorge Ferreira; **Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte:** British Cardiovascular Society, Amitava Banerjee; **República Árabe de Siria:** Syrian Cardiovascular Association, Mohamed Yassin Bani Marjeh; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Petr Ostadal; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Dana Pop; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Umberto Maria Stefanelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Lennart Nilsson; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Isabella Sudano; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faten Triki; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Muzaffer M. Degertekin; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; y **Uzbekistán:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Aleksandr Shek.

Comité de la ESC para la elaboración de guías de práctica clínica (GPC): Ulf Landmesser (coordinador) (Alemania), Stefan James (coordinador) (Suecia), Marianna Adamo (Italia), Suleman Aktaa (Reino Unido), Folkert W. Asselbergs (Países Bajos), Colin Baigent (Reino Unido), Michael A. Borger (Alemania), Giuseppe Boriani (Italia), Margarita Brida (Croacia), Robert A. Byrne (Irlanda), Estelle Gandjbakhch (Francia), Bettina Heidecker (Alemania), Anja Hennemuth (Alemania), Borja Ibanez (España), Peter Juni (Reino Unido), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Reino Unido), Inge Moelgaard (Dinamarca), Lis Neubeck (Reino Unido), Eva Prescott (Dinamarca), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rossello (España), Anna Sannino (Alemania), Felix C. Tanner (Suiza), Wojtek Wojakowski (Polonia) y Katja Zeppenfeld (Países Bajos).

Comité Ejecutivo de la EAS: Børge Grønne Nordestgaard (presidente) (Dinamarca), Shoaib Afzal (Dinamarca), Marianne Benn (Dinamarca), Kirsten B. Holven (Noruega), Meral Kayikcioglu (Turquía), Ulrich Laufs (Alemania), Evangelos Liberopoulos (Grecia), Katariina Öörni (Finlandia), Kausik K. Ray (Reino Unido) y Jeanine Roeters van Lennep (Países Bajos).

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;**42**:2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
3. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;**42**:2455–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
4. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, *et al.* Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;**388**:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
5. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, *et al.* Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;**383**: 711–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
6. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, *et al.* Volanesorsen and triglyceride levels in Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2019;**381**:531–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>
7. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, *et al.* Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med* 2023;**389**:687–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304146>
8. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, *et al.* Effect of high- dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;**324**: 2268–80. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
9. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, *et al.* Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: the STOP-CA randomized clinical trial. *JAMA* 2023;**330**:528–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11887>
10. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McErlan E, Jacoby DS, *et al.* Comparative effects of low-dose rosuvastatin, placebo, and dietary supplements on lipids and inflammatory biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013>
11. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, *et al.* Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled

- trial. *Circulation* 2021;**143**:528–39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209>
- ¹² Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus panel. *Eur Heart J* 2017;**38**:2459–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- ¹³ Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, *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**:1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- ¹⁴ Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, *et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;**370**:1829–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)
- ¹⁵ Mendieta G, Pocock S, Mass V, Moreno A, Owen R, Garcia-Lunar I, *et al.* Determinants of progression and regression of subclinical atherosclerosis over 6 years. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**:2069–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.814>
- ¹⁶ Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, *et al.* Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:4821–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab604>
- ¹⁷ Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; **42**:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- ¹⁸ van Trier TJ, Snaterse M, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Hageman SHJ, Visseren FLJ, *et al.* Validation of systematic coronary risk evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-older persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2024;**31**:182–9. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad318>
- ¹⁹ Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Oliva B, Garcia-Lunar I, Garcia I, Moreno-Arciniegas A, *et al.* Association between subclinical atherosclerosis burden and unrecognized myocardial infarction detected by cardiac magnetic resonance in middle-aged low-risk adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;**25**:968–75. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeae044>
- ²⁰ Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;**320**:281–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4242>
- ²¹ Dzaye O, Razavi AC, Michos ED, Mortensen MB, Dardari ZA, Nasir K, *et al.* Coronary artery calcium scores indicating secondary prevention level risk: findings from the CAC consortium and FOURIER trial. *Atherosclerosis* 2022;**347**:70–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.006>
- ²² Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, *et al.* Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018;**39**:2401–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>
- ²³ Mehta A, Pandey A, Ayers CR, Khera A, Sperling LS, Szklo MS, *et al.* Predictive value of coronary artery calcium score categories for coronary events versus strokes: impact of sex and race: MESA and DHS. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:e010153. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010153>
- ²⁴ Peng AW, Dardari ZA, Blumenthal RS, Dzaye O, Obisesan OH, Iftekhhar Uddin SM, *et al.* Very high coronary artery calcium (≥ 1000) and association with cardiovascular disease events, non-cardiovascular disease outcomes, and mortality: results from MESA. *Circulation* 2021;**143**:1571–83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050545>
- ²⁵ Peng AW, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Osei AD, Dardari Z, Dzaye O, *et al.* Long-term all-cause and cause-specific mortality in asymptomatic patients with CAC $\geq 1,000$: results from the CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:83–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.005>
- ²⁶ Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, *et al.* A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:900–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.01.025>
- ²⁷ Hageman SHJ, Petitjaen C, Pennells L, Kaptoge S, Pajouheshnia R, Tillmann T, *et al.* Improving 10-year cardiovascular risk prediction in apparently healthy people: flexible addition of risk modifiers on top of SCORE2. *Eur J Prev Cardiol* 2023;**30**:1705–14. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad187>
- ²⁸ Fuchs A, Kuhl JT, Sigvardsen PE, Afzal S, Knudsen AD, Møller MB, *et al.* Subclinical coronary atherosclerosis and risk for myocardial infarction in a Danish cohort: a prospective observational cohort study. *Ann Intern Med* 2023;**176**:433–42. <https://doi.org/10.7326/M22-3027>
- ²⁹ Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, *et al.* Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1475–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.015>
- ³⁰ van Rosendaal AR, van den Hoogen IJ, Gianni U, Ma X, Tantawy SW, Bax AM, *et al.* Association of statin treatment with progression of coronary atherosclerotic plaque composition. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:1257–66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3055>
- ³¹ Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;**44**:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
- ³² SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;**44**:2544–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
- ³³ Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin eligibility for primary prevention of cardiovascular disease according to 2021 European Prevention Guidelines compared with other international guidelines. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:836–43. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1876>
- ³⁴ Domanski MJ, Wu CO, Tian X, Hasan AA, Ma X, Huang Y, *et al.* Association of incident cardiovascular disease with time course and cumulative exposure to multiple risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:1151–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.024>
- ³⁵ Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, *et al.* Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019;**322**:1381–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>

36. Fuster V, Garcia-Alvarez A, Devesa A, Mass V, Owen R, Quesada A, *et al.* Influence of subclinical atherosclerosis burden and progression on mortality. *J Am Coll Cardiol* 2024; **84**:1391–403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.045>
37. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, *et al.* Lp(a) (lipoprotein(a)) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; **41**:465–74. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315291>
38. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; **385**:1397–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
39. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; **380**:581–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
40. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr Atheroscler Rep* 2022; **24**:791–801. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01054-2>
41. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, *et al.* Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016; **7**:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
42. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, *et al.* Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
43. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA, Plutzky J, Hanselman JC, Teng R, *et al.* Effect of bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination vs ezetimibe or placebo on low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia not treated with statins. *Am J Prev Cardiol* 2021; **8**:100278. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100278>
44. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, *et al.* Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; **27**:593–603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
45. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, *et al.* Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; **12**:19–28. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00316-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9)
46. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, *et al.* Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1033–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806747>
47. Lincoff AM, Ray KK, Sasiela WJ, Haddad T, Nicholls SJ, Li N, *et al.* Comparative cardiovascular benefits of bempedoic acid and statin drugs. *J Am Coll Cardiol* 2024; **84**:152–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.048>
48. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, *et al.* Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020; **382**:1507–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
49. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, *et al.* 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus statement on homozygous familial hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023; **44**: 2277–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>
50. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, *et al.* Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J* 2024; **45**:2422–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae325>
51. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Chang MJ, *et al.* Evinacumab for pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2024; **149**:343–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529>
52. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, *et al.* Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019; **140**: 992–1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>
53. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, *et al.* Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; **315**:1580–90. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608>
54. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; **9**: 758–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
55. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESC, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, *et al.* Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019; **322**:1780–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>
56. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, *et al.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; **292**:1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
57. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, *et al.* Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**:1405–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>
58. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; **44**: 3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
59. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; **45**:3415–537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
60. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, *et al.* Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol* 2019; **42**:111–9. <https://doi.org/10.1002/clc.23116>

61. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;**36**:1163–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>
62. Steen DL, Khan I, Andrade K, Koumas A, Giugliano RP. Event rates and risk factors for recurrent cardiovascular events and mortality in a contemporary post-acute coronary syndrome population representing 239 234 patients during 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e022198. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022198>
63. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2021;**42**: 243–52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1011>
64. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Z, Ryden L, 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**: 135–46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>
65. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovass P, Bray S, Kiru G, 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**:1279–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
66. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
67. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2452–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>
68. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, et al. Effect of evolocumab on atherogenic lipoproteins during the peri- and early postinfarction period: a placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 2020;**142**:419–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046320>
69. Makhmudova U, Samadifar B, Maloku A, Haxhikadrija P, Geiling JA, Romer R, et al. Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction (“Jena auf Ziel”). *Clin Res Cardiol* 2023;**112**:1212–9. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02147-3>
70. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:1308–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>
71. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Haner JD, Lonborg J, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA* 2022;**327**:1771–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
72. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: a propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation* 2021;**143**:1109–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447>
73. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;**390**:1962–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
74. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bujas-Bobanovic M, Diaz R, et al. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2023;**44**:1408–17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad144>
75. Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, Westerbergh J, Melhus H, Modica A, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2024;**45**: 4204–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae576>
76. Leosdottir M, Hagstrom E, Hadziosmanovic N, Norhammar A, Lindahl B, Hambraeus K, et al. Temporal trends in cardiovascular risk factors, lifestyle and secondary preventive medication for patients with myocardial infarction attending cardiac rehabilitation in Sweden 2006–2019: a registry-based cohort study. *BMJ Open* 2023;**13**:e069770. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069770>
77. Allahyari A, Jernberg T, Hagstrom E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J* 2020;**41**:3900–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa034>
78. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESC, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society Consensus Statement. *Eur Heart J* 2022;**43**: 3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
79. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J* 2019;**40**:2760–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy902>
80. Bjornson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Lipoprotein(a) is markedly more atherogenic than LDL: an apolipoprotein B-based genetic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2024;**83**:385–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.039>
81. Marston NA, Melloni GEM, Murphy SA, Morze J, Kamanu FK, Ellinor PT, et al. Per-particle cardiovascular risk of lipoprotein(a) vs non-Lp(a) apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 2024;**83**:470–2. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.836>
82. Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Ho FK, Ferguson LD, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**28**:1991–2000. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa063>
83. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet* 2024;**404**:1255–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01308-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01308-4)
84. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular

- risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1146–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>
85. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated lipoprotein(a) and risk of ische- mic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:54–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.524>
 86. Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, Patel J, Hooda A, Khera A, et al. Independent associ- ation of lipoprotein(a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardio- vascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:757–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.058>
 87. Hedegaard BS, Bork CS, Kaltoft M, Klausen IC, Schmidt EB, Kamstrup PR, et al. Equivalent impact of elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in pa- tients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:1998–2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.021>
 88. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein. *Eur Heart J* 2023;**44**:1449–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad055>
 89. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and risks of peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and major adverse limb events. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**:2265–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.009>
 90. Kraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Nordestgaard AT, Reeskamp LF, Stroes ESG, G Kees Hovingh, et al. Low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and li- poprotein(a) universal one-time screening in primary prevention: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2025. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf209>
 91. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: the Copenhagen general population study. *Atherosclerosis* 2022;**355**:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>
 92. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:779–92. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab171>
 93. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: indi- vidual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;**392**:1311–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0)
 94. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:244–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
 95. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, Lopez JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022; **387**:1855–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>
 96. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA* 2022;**327**:1679–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
 97. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): a randomized dose-ascending clinical trial. *JAMA* 2023;**330**:2075–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.21835>
 98. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;**330**:1042–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503>
 99. Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, Nissen SE, Navar AM, Michael LF, et al. Oral muvalaplin for lowering of lipoprotein(a): a randomized clinical trial. *JAMA* 2025;**333**:222–31. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.24017>
 100. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, Navar AM, Ray KK, Schwartz GG, et al. Zerlasiran-a small-interfering RNA targeting lipoprotein(a): a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2024;**332**:1992–2002. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.21957>
 101. Berman AN, Biery DW, Besser SA, Singh A, Shiyovich A, Weber BN, et al. Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2024;**83**:873–86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.031>
 102. Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant choles- terol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023;**44**:1432–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac822>
 103. Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, et al. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:136–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.019>
 104. Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, Fernandez-Friera L, Mendiguren JM, Andres V, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:3031–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.059>
 105. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovas- cular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**2015**:CD009580. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009580.pub2>
 106. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
 107. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mel- litus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1849–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)
 108. Rajamani K, Colman PC, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofi- brate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**373**:1780–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)
 109. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JC, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;**387**:1923–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
 110. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;**45**:3538–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>

111. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;**380**:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
112. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle RT Jr, *et al.* Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020; **22**(Suppl J):J34–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa117>
113. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PG, *et al.* Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1beta, interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT biomarker substudy. *Circulation* 2022;**146**:372–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410>
114. U.S. Food & Drug Administration. *Search Orphan Drug Designations and Approvals*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=480815> (22 October 2024, date last accessed).
115. Sherratt SCR, Libby P, Dawoud H, Bhatt DL, Mason RP. Eicosapentaenoic acid improves endothelial nitric oxide bioavailability via changes in protein expression during inflammation. *J Am Heart Assoc* 2024;**13**:e034076. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034076>
116. Sherratt SCR, Libby P, Bhatt DL, Mason RP. A biological rationale for the disparate effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2022;**182**:102450. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2022.102450>
117. Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, *et al.* Volanesorsen to prevent acute pancreatitis in hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2024;**390**:476–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2306575>
118. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimerman A, Moura FA, *et al.* Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2024;**390**:1770–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402309>
119. Stroes ESC, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, *et al.* Olezarsen, acute pancreatitis, and Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2024;**390**:1781–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400201>
120. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, Goldberg IJ, Gallo A, Mertens A, *et al.* Plazasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk. *N Engl J Med* 2025;**392**:127–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409368>
121. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, *et al.* Plazasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2024;**391**:899–912. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404143>
122. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, *et al.* Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018;**138**:1100–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>
123. Ntsekhe M, Baker JV. Cardiovascular disease among persons living with HIV: new insights into pathogenesis and clinical manifestations in a global context. *Circulation* 2023; **147**:83–100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057443>
124. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, *et al.* Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation* 2018;**137**:2203–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975>
125. Kentoffo K, Temu TM, Shakil SS, Zanni MV, Longenecker CT. Cardiovascular disease risk in women living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2022;**17**:270–8. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000756>
126. University of Liverpool. *HIV Drug Interactions*. <https://www.hiv-druginteractions.org/> (27 July 2024, date last accessed).
127. Negro E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Perez-Alvarez N, *et al.* Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006;**20**:2159–64. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000247573.95880.db>
128. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J, *et al.* Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2009;**23**:2133–41. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833068e3>
129. Saeedi R, Johns K, Frohlich J, Bennett MT, Bondy G. Lipid lowering efficacy and safety of ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis* 2015;**14**:57. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0054-x>
130. Boccara F, Kumar PN, Caramelli B, Calmy A, Lopez JAG, Bray S, *et al.* Evolocumab in HIV-infected patients with dyslipidemia: primary results of the randomized, double-blind BEIJERINCK study. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2570–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.025>
131. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, *et al.* Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;**22**:1864–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.033>
132. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;**24**:233–41. <https://doi.org/10.1177/1074248418821721>
133. Hundley WG, D'Agostino R Jr, Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, *et al.* Statins and left ventricular ejection fraction following doxorubicin treatment. *NEJM Evid* 2022;**1**:10. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2200097>
134. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, *et al.* Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;**9**:515–25. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvado31>
135. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, *et al.* 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;**43**:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
136. D'Amario D, Laborante R, Bianchini E, Galli M, Ciliberti G, Mennuni M, *et al.* Statins as preventive therapy for anthracycline cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2023;**391**:131219. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131219>

- ¹³⁷. Felix N, Nogueira PC, Silva IM, Costa TA, Campello CA, Stecca C, *et al*. Cardio-protective effects of statins in patients undergoing anthracycline-based chemo- therapy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2024;**126**:43–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.04.007>
- ¹³⁸. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, *et al*. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009;**139**:271–84. <https://doi.org/10.3945/jn.108.095125>
- ¹³⁹. The European Commission. *Commission Regulation (EU) 2022/860 of 1 June 2022 Amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as Regards Monacolins From Red Yeast Rice*. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/860/oj> (17 August 2024, date last accessed).