

## Manejo actualizado de la dislipemia en el paciente con diabetes: lo que ya hay, lo que ha venido y lo que vendrá

Sandra Luz Miguel

Médica interna residente en MFyC del Centro de Salud Oliver, Zaragoza

Daniel Escribano Pardo

Especialista en MFyC del Centro de Salud Oliver, Zaragoza

### RESUMEN

La diabetes es un factor de riesgo cardiovascular importante y, a su vez, la dislipemia influye notablemente en la progresión de la lesión vascular en los pacientes con diabetes, incrementando en estos el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Es importante realizar un tratamiento óptimo desde el inicio del diagnóstico de la dislipemia en los pacientes con diabetes. Para ello, es fundamental conocer el riesgo cardiovascular de cada uno de estos (mediante la tabla SCORE —del inglés, *Systematic Coronary Risk Evaluation*— o las nuevas tablas de SCORE2 y SCORE2OP —del inglés, *SCORE Older Persons*) y así, poder emplear las medidas oportunas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, para llegar a los objetivos de control deseados.

Dentro del tratamiento farmacológico, disponemos de distintas moléculas que nos permiten llegar a los rigurosos objetivos analíticos del colesterol de baja densidad (LDL-c) que precisan los pacientes con diabetes que tienen un alto y muy alto riesgo cardiovascular.

Las estatinas continúan siendo el primer escalón en el tratamiento de los pacientes con dislipemia, con y sin diabetes, sobre todo si son tributarios de reducir su LDL-c.

Si el paciente tiene un riesgo cardiovascular alto o muy alto asociado a niveles elevados de LDL-c se puede combinar la terapia de estatinas con ezetimiba, inhibidores de PCSK9 u otras terapias hipolipemiantes.

Si, además, el paciente tiene los triglicéridos (TGC) elevados, un perfil frecuente en personas con diabetes, disponemos del fenofibrato y de los ácidos grasos omega-3 (concretamente, del ácido eicosapentaenoico). En España ya disponemos del ácido bempedoico, aunque todavía no está financiado por el Sistema Nacional de Salud y tiene que costeárselo el paciente.

La investigación en el campo del tratamiento de la dislipemia continua activa y es posible que a lo largo de este año dispongamos en España de una nueva molécula llamada inclisiran. Por otro lado, se están realizando estudios con otras moléculas como el pelacarsen, el volanesorsén, el olezarsén, el evinacumab y las vacunas contra PCSK9, entre otras, que pueden ser alternativas interesantes para llegar a tratar a los pacientes con diabetes y dislipemia con la intensidad que requieran.

**Palabras clave:** dislipemia, diabetes mellitus, tratamiento, riesgo cardiovascular.

**Keywords:** dyslipidemia, diabetes mellitus, treatment, cardiovascular risk.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un reconocido factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVa), siendo esta la principal causa de muerte en la población general y en la población con diabetes en particular<sup>1,2</sup>.

La hipercolesterolemia es un factor patogénico clave en el desarrollo y en la progresión de la lesión vascular<sup>3</sup> que predispone claramente a la ECVa en pacientes con diabetes mellitus. Por este motivo, la Sociedad Europea de Cardiología

(European Society of Cardiology o ESC, en su abreviatura en inglés) y la Sociedad Europea de Ateroesclerosis (European Atherosclerosis Society o EAS, en inglés), en su guía conjunta de 2019, no consideran de bajo riesgo a ningún paciente con DM2 y estiman que, de estos, el 8 % presentan un riesgo moderado y el 90 % un riesgo alto o muy alto para el desarrollo de ECVa. Las recomendaciones recientes de la ESC de 2021 indican que los pacientes con diabetes clasificados como de riesgo cardiovascular (RCV) moderado son aquellos con diabetes bien controlada, de inicio inferior a diez años y sin otros factores de riesgo cardiovascular añadidos. Y estos pacientes son la minoría de los que vemos en nuestras consultas. Por lo tanto, el grueso de pacientes con DM2 tienen un RCV alto o muy alto. A menudo, al calcular el RCV, este se subestima y, consecuentemente, se infratrata<sup>4</sup>.

Así, es fundamental conocer el perfil lipídico de los pacientes con DM2 desde su diagnóstico y monitorizarlo, al menos, de forma anual, aunque no existe consenso en este sentido: algunas guías recomiendan su monitorización cada seis meses en pacientes con muy alto RCV para alcanzar los objetivos terapéuticos con mayor precisión<sup>5,6</sup>. Además, se sabe que el retraso en el control adecuado de los niveles de colesterol se asocia con un aumento del RCV. Actualmente se habla del *factor colesterol-tiempo* como el riesgo de eventos cardiovasculares incidentes debidos a una exposición previa acumulada de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad o LDL-c) a lo largo del tiempo.

Una misma cifra de LDL-c durante un determinado periodo de tiempo a una edad más joven en comparación con una edad más avanzada resultó en un aumento del RCV, lo que enfatiza la importancia de un control óptimo de LDL-c desde una edad temprana<sup>7</sup>.

Los diferentes fármacos hipolipemiantes disponibles en la actualidad, tales como estatinas, ezetimiba e inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) permiten, a priori, alcanzar los exigentes objetivos terapéuticos de LDL-c<sup>8</sup>. También disponemos de otras moléculas como, por ejemplo, el ácido bempedoico, aprobado en otros países de la Comunidad Económica Europea (CEE) y que en España está ya disponible, aunque ha de ser financiado por el propio paciente, todavía pendiente de obtención de precio y reembolso por parte del Sistema Nacional de Salud.

En las últimas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA en inglés) de 2023, en cuanto al control lipídico, al margen de las modificaciones en el estilo de vida (MEV), focalizado en la

pérdida de peso, se propone la dieta mediterránea, reduciendo las grasas saturadas y trans, incrementando la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, fibra, estanoles/esteroles y el aumento de la actividad física para mejorar el perfil lipídico en los pacientes con diabetes (grado de recomendación A)<sup>3</sup>.

Del mismo modo, se debe optimizar el control glucémico si los niveles de TGC se detectan elevados ( $\geq 150$  mg/dl [1,7 mmol/l]) y/o las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) presentan cifras bajas (valor inferior a 40 mg/dl [1,0 mmol/l] en varones o inferior a 50 mg/dl [1,3 mmol/l] en mujeres) (grado de recomendación C)<sup>3</sup>.

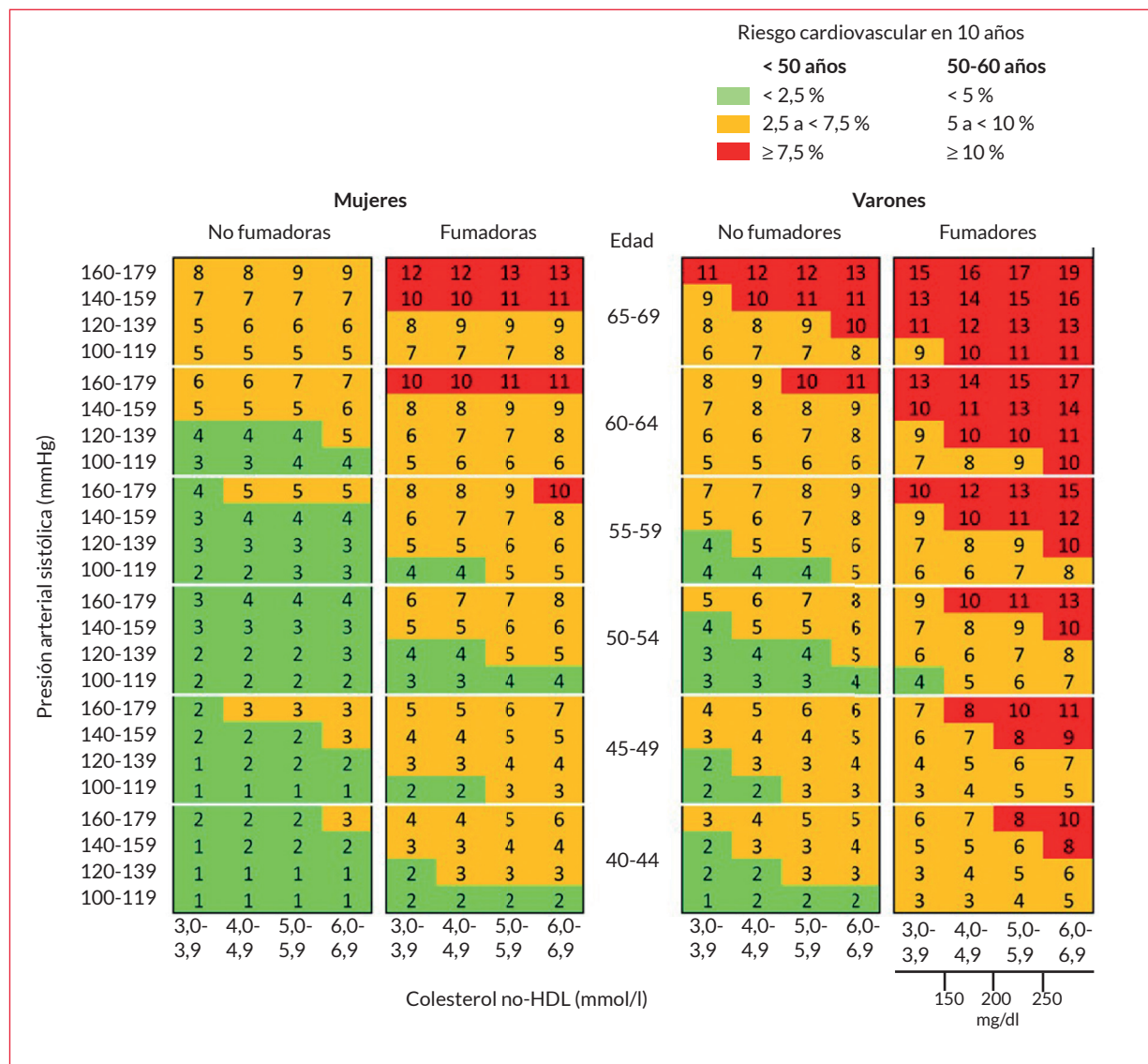
### MANEJO DE LA DISLIPEMIA EN EL PACIENTE CON DIABETES EN PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria es la aplicación de medidas encaminadas a controlar los factores de RCV una vez ya presentes (en el caso que nos ocupa, la dislipemia en pacientes con diabetes), para disminuir la incidencia de la enfermedad cardiovascular. Es preciso conocer de cada individuo el nivel de riesgo, del que dependerá la intensidad de las actividades preventivas que se deben implantar. Para ello, se puede emplear la tabla SCORE2 (Figura 1), que es una de las recomendadas por las guías de práctica clínica y las diferentes sociedades científicas. No obstante, la SCORE2 no está exenta de polémica: por un lado, en España, algunas comunidades autónomas no la tienen incorporada en sus sistemas informáticos, lo que conlleva su infrautilización; por otro, existe la dificultad de que su modelo arroja nueve subgrupos de sujetos según edad y nivel de riesgo, con un umbral definitorio de alto RCV subjetivo que podría ocasionar un incremento en el número de sujetos susceptibles de tratamiento; y, finalmente, se vuelve a rescatar el desfasado concepto (ya desterrado en la SCORE) de personas con bajo RCV<sup>9</sup>.

Le existencia de ECVa viene definida por enfermedad aterosclerótica (EA) documentada por clínica o técnicas de imagen inequívocas. La EA documentada por la clínica incluye episodios previos de infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus y accidente isquémico transitorio, aneurisma aórtico y enfermedad arterial periférica. La EA documentada en pruebas de imagen incluye placas en la angiografía o la ecografía carotídea o en la angio-TAC.

Cabe destacar que hay evidencia sólida que demuestra que los factores dietéticos pueden modular la aterogénesis directamente

**Figura 1.** Tabla SCORE2 calibrada para Europa del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en diez años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad.



Fuente: SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration.<sup>9</sup>

o a través de un efecto en los factores de riesgo clásicos, como los **lípidos plasmáticos, la presión arterial y la concentración de glucosa**. Las evidencias indirectas procedentes de estudios aleatorizados que han usado estrategias metabólicas respaldan la asociación causal entre la dieta y el riesgo de ECVa y demuestran que la ingesta de grasa saturada aumenta la concentración de LDL-c. A su vez, los resultados de los estudios de cohortes, genéticos, epidemiológicos y ensayos clínicos aleatorizados indican que el aumento de la concentración de LDL-c produce ECVa<sup>1</sup>. Del mismo modo que sucede en el control de otras patologías

metabólicas crónicas, las primeras estrategias a instaurar son las medidas en estilo de vida (MEV) en todos los pacientes con dislipemia.

En los pacientes con diabetes mellitus entre 40-75 años sin ECVa previa se indica la utilización de estatinas de moderada intensidad (grado de recomendación A)<sup>3</sup>.

En pacientes con alto riesgo de ECVa entre 50-70 años, es razonable el uso de estatinas de alta intensidad (grado de recomendación B)<sup>3</sup>.

En pacientes entre 20-39 años con factores de riesgo de ECVA, se sugiere iniciar estatinas junto con MEV (grado de recomendación C)<sup>3</sup>.

En pacientes con alto RCV (ECVa superior o igual al 10%), se recomienda añadir ezetimiba a la dosis máxima tolerada de la estatina ya pauta de base para reducir el LDL-c en un 50% o más (grado de recomendación C)<sup>3</sup>. Existe poca evidencia en cuanto al inicio de esta terapia combinada en mayores de 75 años.<sup>10</sup>

### MANEJO DE LA DISLIPEMIA EN EL PACIENTE CON DIABETES EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria pretende reducir la aparición de nuevos episodios cardiovasculares, y no solo el control de un factor de riesgo, como la hipercolesterolemia. Para conseguirlo se deben controlar los otros factores de riesgo, como el tabaco, la hipertensión arterial y la obesidad. Además, se busca la rehabilitación del paciente para reintegrarse a una vida familiar, laboral y social plena; para ello es necesaria la actividad física programada y supervisada, lo que mejora la supervivencia y la calidad de vida. Finalmente, las intervenciones de prevención secundaria son las prioritarias en la prevención cardiovascular, pues se dirigen a los pacientes que, por tener mayor riesgo, más pueden beneficiarse del tratamiento<sup>11</sup>.

Ante pacientes de cualquier edad con diabetes mellitus y antecedente de ECVA previa se debe añadir una estatina de alta intensidad a la MEV (grado de recomendación A)<sup>3</sup>.

Si existe el diagnóstico de ECVA previa y la cifra de LDL-c es  $\geq 70$  mg/dl utilizando la dosis máxima de estatina se puede añadir otro fármaco hipolipemiente no estatínico como ezetimiba (grado de recomendación A)<sup>3</sup>.

En pacientes con diabetes mellitus mayores de 75 años podría ser adecuado comenzar el tratamiento con estatinas después de valorar su inicio según el riesgo/beneficio para esta población (grado de recomendación C)<sup>3</sup> o continuar con esta terapia farmacológica en los que ya se tratan (grado de recomendación B)<sup>3</sup>.

En pacientes con cifras de TGC  $\geq 500$  mg/dl y, especialmente, en aquellos con un valor superior a 1.000 mg/dl, se debe considerar tratarlos con fibratos para reducir el riesgo de pancreatitis (grado de recomendación C)<sup>3</sup>.

Si bien las estatinas se contraindican en la gestación (grado de recomendación B),<sup>3</sup> una publicación novedosa no ha asociado la exposición a las estatinas durante el embarazo con un aumento

del riesgo de malformaciones congénitas mayores, defectos cardíacos ni otros resultados adversos, excepto un incremento de riesgo de aborto espontáneo y una disminución en la tasa de nacidos vivos, más asociados a la propia comorbilidad materna que al uso propiamente de las estatinas.<sup>12</sup>

En pacientes con ECVA u otros factores de riesgo cardiovascular en tratamiento con estatinas con un buen control de LDL-c pero TGC elevados (150-499 mg/dl) conviene añadir el ácido eicosapentaenoico (éster de ácido graso omega-3 o EPA, en sus siglas en inglés), que puede reducir el RCV (grado de recomendación A)<sup>3</sup>.

Otras combinaciones, como la de estatina con fibrato o la de estatina con niacina, no han demostrado reducir el RCV arteriosclerótico y, generalmente, no se recomiendan (grado de recomendación A)<sup>3</sup>, aunque la disparidad de los resultados en distintas publicaciones, entre las que destaca el estudio PROMINENT<sup>13</sup>, ha generado controversia al confirmar la reducción de eventos cardiovasculares con el descenso de la cifra de TGC.

Las guías del manejo integral de la DM2 de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y del Colegio Americano de Endocrinología (AAACE/ACE en sus siglas en inglés) de 2018 recomiendan personalizar la evaluación de riesgo cardiovascular en prevención primaria y calcular con mayor precisión el riesgo de eventos recurrentes de ECVA en prevención secundaria. A partir de esta valoración sugieren elegir la terapia más adecuada para llegar a la reducción óptima de LDL-c según el riesgo considerado<sup>5</sup>.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DISPONIBLE PARA LA DISLIPEMIA EN PACIENTES CON DIABETES

Actualmente, se disponen de múltiples opciones farmacológicas graduales, capaces de controlar los niveles de colesterol. Es fundamental que el tratamiento se ajuste individualmente, teniendo en cuenta los objetivos, las necesidades y las condiciones de cada paciente:

#### Estatinas

Disminuyen la síntesis endógena de colesterol inhibiendo competitivamente la enzima hidroxil-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), que es la enzima limitante en la síntesis de colesterol. Las estatinas disponibles en nuestro país son: pitavastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina (Tabla 1)<sup>3</sup>.

**Tabla 1.** Estatinas clasificadas por intensidad de reducción de colesterol LDL.

Terapia de ALTA intensidad	Terapia de MODERADA intensidad	Terapia de BAJA intensidad
Descenso de LDL-c $\geq 50\%$	Descenso de LDL-c de 30 a $< 50\%$	Descenso de LDL-c $< 30\%$
Atorvastatina 40 mg-80 mg Rosuvastatina 20 mg-40 mg	Simvastatina 20 mg-40 mg Atorvastatina 10 mg-30 mg Rosuvastatina 5 mg-10 mg Pitavastatina 2 mg-4 mg Pravastatina 40 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 80 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10 mg-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20 mg-40 mg Pitavastatina 1 mg

LDL-c: colesterol de tipo lipoproteína de baja densidad.

Fuente: Grundy *et al.*<sup>15</sup>

De ellas, la pitavastatina se asoció con un riesgo significativamente menor de diabetes de nueva aparición en comparación con atorvastatina y rosuvastatina<sup>14</sup>, por lo que puede ser una buena opción para pacientes con dislipemia en situación de prediabetes y/o síndrome metabólico.

La elección de la estatina se realizará en base al cálculo del RCV (por ejemplo, usando las tablas SCORE) del paciente para saber así el porcentaje de LDL-c que es conveniente disminuir en cada uno. Según el nivel de RCV calculado con las tablas las recomendaciones de la ESC/EAS de 2019 nos indicarán el nivel objetivo de LDL-c a alcanzar<sup>1</sup>.

Numerosos ensayos y metaanálisis han demostrado que las estatinas reducen los episodios cardiovasculares en pacientes sin ECVa. La reducción del riesgo relativo de ECVa con las estatinas es independiente del riesgo cardiovascular basal; seleccionar a los pacientes con un RCV es clave para que la reducción absoluta de ese riesgo sea mayor<sup>16</sup>.

Se llevan empleando desde hace casi 50 años y son la primera línea de tratamiento para la dislipemia o dislipidemia, tanto en pacientes sin diabetes como en aquellos que sí la padecen, sobre todo con predominio de valores de LDL-c elevados.<sup>17,18</sup>

### Fibratos y ácidos grasos omega-3

Los fibratos se emplean para el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia. Por otro lado, los ácidos grasos omega-3 incluyen varios tipos de ácidos grasos, incluyendo el ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido alfa-linolénico (ALA). Es importante destacar que el

EPA se ha investigado específicamente en relación con la salud cardiovascular debido a su capacidad para reducir la inflamación, los TGC y mejorar el perfil lipídico. Por lo tanto, cuando hablamos de los beneficios de los ácidos grasos omega-3 para la salud cardiovascular nos referimos específicamente al EPA.

Según las cifras de TGC, las recomendaciones son las siguientes, tanto en prevención primaria como secundaria<sup>16</sup>:

- *TGC entre 200 y 1.000 mg/dl*: actuar en función del nivel de RCV calculado según las cifras de LDL-c de cada paciente. Según lo sugerido por la EAS,<sup>1</sup> en los pacientes de alto riesgo, a los que tras controlar el LDL-c con estatinas persisten con una concentración de TGC  $> 200$  mg/dl, se puede considerar el uso añadido de fenofibrato y/o de ácidos grasos omega-3. Asimismo, las guías de la EAS/ESC de 2019, en base a los resultados del estudio REDUCE-IT<sup>19</sup> recomiendan dosis elevadas de EPA asociadas a estatina en pacientes en prevención secundaria o bien con diabetes mellitus y un factor de riesgo y TGC de  $> 150$  mg/dl.
- *TGC  $> 1.000$  mg/dl*: en este punto es fundamental disminuir los TGC con dieta para prevenir una pancreatitis reduciendo la cantidad total de grasa a menos de 30 gramos diarios y valorar, en los casos graves y persistentes, la introducción de aceite de TGC de cadena media. No obstante, con estas cifras cabe iniciar, desde el momento del diagnóstico, la terapia farmacológica con fenofibrato y/o ácidos grasos omega-3 ( $> 3$  gramos al día) y valorar su asociación ante un inadecuado control en monoterapia<sup>16</sup>.

En este sentido destacamos los resultados de estudios con nuevos fibratos, como el pemafibrato, un fármaco modulador selectivo del receptor activado por proliferadores peroxisómicos

tipo alfa (PPAR $\alpha$ ), cuyo uso está ya autorizado en Japón, entre otros países asiáticos. En su ensayo clínico aleatorizado (ECA) correspondiente, PROMINENT<sup>20</sup>, se ha demostrado la eficacia del fármaco: redujo los TGC en un 26 % frente a placebo. Sin embargo, rebaja el papel de esa disminución de TGC en la prevención de los eventos cardiovasculares al no reducir infartos de miocardio (IAM), ictus o muertes por causa cardiovascular en un periodo de cinco años. Los datos de otro ECA en 2020, el STRENGTH<sup>21</sup>, siguen abonando esta controversia al mostrar que los ácidos grasos omega-3 redujeron también un 20 % la cifra de TGC, pero sin beneficio en la disminución de eventos clínicos. En cambio, un año antes, el ensayo REDUCE-IT<sup>19</sup> demostró con el EPA que el mismo recorte de TGC sí tenía una disminución significativa en eventos cardíacos<sup>6</sup>.

Parece que la falta de eficacia a la hora de reducir los eventos cardiovasculares a pesar de la disminución de los TGC se debería fundamentalmente a la persistencia de los niveles altos de la apolipoproteína B (ApoB). La ApoB es la proteína estructural de las lipoproteínas aterogénicas, y su concentración es un reflejo del número de las partículas aterogénicas sanguíneas presentes. Algunos pacientes mantienen cifras altas de ApoB a pesar de tener cifras relativamente normales de lípidos plasmáticos en ayunas. Este hecho se asocia con un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, en especial en pacientes con síndrome metabólico, frecuentemente observado en sujetos con aterosclerosis prematura<sup>22</sup>.

### Ezetimiba

Actúa inhibiendo la absorción intestinal del colesterol biliar y dietético, uniéndose e inhibiendo al transportador NPC1L1, situado específicamente en las membranas del ribete en cepillo de los enterocitos del yeyuno (región específica del intestino delgado en la que tiene lugar la mayor parte de la absorción del colesterol) aumentando así la eliminación del colesterol sanguíneo<sup>18,23</sup>. La ezetimiba reduce el LDL-c un 18 %. Cuando se emplea en combinación con estatinas produce un mayor descenso de LDL-c: hasta un 27 %<sup>18</sup>. También está aceptado su uso en monoterapia a dosis de 10 mg al día, especialmente en pacientes que no toleren las estatinas y que requieran una modesta reducción de los niveles de LDL-c. Tiene un buen perfil de seguridad, con apenas efectos adversos<sup>17,18</sup>. Hay que monitorizar las transaminasas periódicamente, sobre todo si se utiliza en combinación con estatinas. Por ello, no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada/grave<sup>23</sup>.

En el estudio IMPROVE-IT<sup>24</sup>, la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas de intensidad moderada en pacientes

con síndrome coronario agudo (SCA) reciente resultó en una reducción gradual de LDL-c y redujo la muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, rehospitalización por descompensación cardíaca y revascularización coronaria durante una media de seguimiento de seis meses.

También es muy frecuente otra comorbilidad acompañante en la población diabética, como es la presencia de la enfermedad renal crónica (ERC). En este sentido, resulta muy interesante el estudio SHARP<sup>25</sup>, en el que el grupo intervención recibió simvastatina más ezetimiba; se incluyó en él a pacientes de 40 años o más, sin historia de IAM o revascularización coronaria y con ERC, siendo considerada la creatinina elevada si en dos ocasiones se determinaba  $\geq 1,7$  mg/dl (en hombres) o  $\geq 1,5$  mg/dl (en mujeres) o si los pacientes estaban ya en hemodiálisis o diálisis peritoneal; el 23 % de los pacientes incluidos en dicho estudio tenían DM2. Los resultados revelaron que en el grupo intervención se redujo el LDL-c y la aparición del primer evento clínico por ECVa (IAM no fatal o muerte por causa cardiovascular, accidente cerebrovascular no hemorrágico o cualquier procedimiento de revascularización) en comparación con placebo en pacientes con ERC durante una media de seguimiento de casi cinco años<sup>23</sup>.

### Inhibidores de la PCSK9

De manera fisiológica, la proteína PCSK9 se une al receptor de LDL de los hepatocitos, precipita la degradación de estos receptores y, por tanto, eleva los niveles plasmáticos de LDL-c. La inhibición de la PCSK9 con anticuerpos monoclonales como el alirocumab y evolocumab, evita la degradación de los receptores, permite su reciclaje y una mayor captación de LDL-c, reduciendo así sus altos niveles circulantes.

Estos anticuerpos se administran por vía subcutánea una vez cada dos semanas en dosis variables: de 75 hasta 300 mg en el caso del alirocumab y de 140 hasta 420 mg para el evolocumab, dependiendo de los niveles iniciales de LDL-c de los que se partan. Ambos tipos de terapia, en función de la dosis administrada, logran una reducción del LDL-c del 45 al 58 % adicionales cuando se agregan a la dosis máxima tolerada de la estatina pautada basalmente<sup>26</sup>.

También reducen otras fracciones lipídicas en pacientes con DM2: TGC (15-30 %), apolipoproteína B (35 %) y la lipoproteína A (20-30 %)<sup>4</sup>.

Los ensayos ODYSSEY OUTCOMES<sup>27</sup> y FOURIER<sup>28</sup> con alirocumab y evolocumab respectivamente, además de disminuir el LDL-c, tuvieron un efecto preventivo sobre eventos

cardiovasculares incidentes y caracterizaron también el perfil de seguridad de los inhibidores del PCSK9: la Administración americana de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) los aprobaron para su uso en pacientes con alto riesgo cardiovascular y niveles elevados de LDL-c. Se pueden combinar en terapia con estatinas, o bien junto con estatinas más ezetimiba, aunque es factible aplicarlos en monoterapia en pacientes intolerantes o resistentes a las anteriores. Sus principales indicaciones son en adultos con hiperlipidemia primaria (incluida la hipercolesterolemia familiar) y en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular que ya llevan pauta reductora de LDL-c con estatinas a la máxima dosis tolerada más ezetimiba y, a pesar de esto, no consiguen descender todo lo necesario sus cifras de LDL-c. El factor más limitante es su alto coste, si bien en indicaciones específicas el beneficio aportado supera el coste<sup>18,23</sup>.

Dichos fármacos son únicamente de prescripción hospitalaria.

### Ácido bempedoico

El ácido bempedoico actúa inhibiendo la adenosina trifosfato-citrato liasa, de modo que esta inhibición impide la síntesis endógena de colesterol en el hígado y reduce sus niveles intracelulares, además de aumentar la expresión de los receptores de captación de LDL, incrementando la eliminación de LDL-c plasmático. El ácido bempedoico y su metabolito activo requieren la activación de la coenzima A por ACSVL1, que se expresa principalmente en el hígado<sup>23</sup>.

Se administra por vía oral en dosis de 180 mg una vez al día. Está aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Su eficacia y seguridad se evaluaron en cinco ensayos clínicos: HARMONY, WISDOM, SERENITY, TRANQUILITY y OUTCOMES<sup>17,18</sup>. Este último evaluó la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con pacientes en monoterapia con estatinas. En los estudios HARMONY y WISDOM se compararon los pacientes tratados con altas dosis de estatinas (grupo control) con aquellos tratados con ácido bempedoico (grupo intervención). Los resultados mostraron reducciones de los niveles sanguíneos del LDL-c del 16,5 % y del 15,1 %, respectivamente. El estudio TRANQUILITY proporcionó un perfil de seguridad significativo para el ácido bempedoico, siendo además bien tolerado, con ausencia de miopatía. En el SERENITY, se observó un aumento en los niveles de ácido úrico en sangre<sup>17,18</sup>.

Otros estudios novedosos han mostrado resultados alentadores en la reducción media del LDL-c hasta un 38 % al asociar la

ezetimiba con el ácido bempedoico en comparación con el grupo placebo. Por ello, la FDA y la EMA han aprobado combinaciones fijas de diferentes estatinas con ezetimiba y combinaciones fijas de ácido bempedoico con ezetimiba en dosis de 180/10 mg para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar y para el descenso de LDL-c en pacientes con alto riesgo cardiovascular<sup>18</sup>.

Se ha descrito la hiperuricemia como efecto adverso frecuente, de manera que se aconseja evaluar la concentración de ácido úrico antes del inicio del tratamiento y si aparecen signos o síntomas de hiperuricemia. También puede inducir roturas tendinosas: se debe suspender el fármaco si se produjera alguna<sup>23</sup>.

En España ya está comercializado, pero no financiado por la sanidad pública, presumiblemente en espera de aportar estudios de mortalidad para 2024 y valorar un precio de reembolso.

### Inclisiran

Es uno de los fármacos aprobados más recientemente para el tratamiento de la dislipemia y, quizás, a lo largo de 2023 podremos disponer de él. Es un pequeño ácido ribonucleico (ARN) interferente, sintetizado químicamente, capaz de escindir el ARN mensajero, y así reducir la síntesis hepática de la proteína PCSK9. La ausencia de PCSK9 da como resultado la regulación positiva de receptores del LDL y, consecuentemente, se reduce el LDL-c plasmático. La mayor ventaja estriba en su esquema de administración, que facilita la adherencia: se administra por vía subcutánea los días 1, 90, 180 y, después, una vez cada seis meses. La dosis habitual es de 284 mg en una sola administración. Los ensayos ORION<sup>29</sup> mostraron que, en los pacientes en tratamiento con inclisiran, los niveles de LDL-c se redujeron aproximadamente el 50 % en comparación con los grupos de placebo. Su perfil de seguridad y tolerancia es similar al placebo. Ha sido aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la dislipidemia mixta y la hipertrigliceridemia<sup>18,23</sup>. Además, tiene efecto reductor sobre el colesterol no HDL (45 %), la apolipoproteína B (41 %) y los TGC (10 %)<sup>4</sup>.

### Pelacarsen

Se ha descubierto que la lipoproteína(a) [Lp(a)] elevada es un factor de riesgo para desarrollar aterosclerosis y ECV. La Lp(a) está compuesta de una apolipoproteína(a) [apo(a)] unida a una partícula de LDL. Por esta razón, parte de la investigación se centra en fármacos que podrían disminuir sus niveles en suero y, por ende, prevenir eventos cardiovasculares en pacientes con niveles basales elevados de Lp(a). Pelacarsen fue uno de

los primeros en ser evaluado en humanos y actualmente se encuentra en la fase más avanzada de ensayos clínicos. Es un oligonucleótido antisentido (ASO, en sus siglas en inglés) que se une al ARN mensajero (ARNm) de la apo(a) del hepatocito y forma un complejo ASO/ARNm que impide la traducción de la apolipoproteína(a), disminuyendo su producción y, en consecuencia, los niveles de Lp(a). Los ECAs todavía están en marcha, pero ya han proyectado resultados positivos. En fase II, pelacarsen se administró por vía subcutánea en un estudio aleatorizado, doble ciego de 286 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y Lp(a)  $\geq 60$  mg/dl. Los pacientes recibieron 20, 40 o 60 mg de pelacarsen cada cuatro semanas, o 20 mg cada dos semanas, o 20 mg semanales o placebo, de seis a doce meses. El criterio principal de valoración fue el porcentaje de reducción en Lp(a) a los seis meses. El análisis mostró una disminución en los niveles circulantes de Lp(a) del 35 % (20 mg administrado cada cuatro semanas), 56 % (40 mg cada cuatro semanas), 72 % (60 mg cada cuatro semanas), 58 % (20 mg cada dos semanas), y 80 % (20 mg cada semana) respecto al 6 % del placebo<sup>30</sup>.

En fase III, la reducción de Lp(a) por pelacarsen —aún no aprobado— estudia la posibilidad de una reducción de los eventos cardiovasculares<sup>23,30</sup>.

### Volanesorsén

El tratamiento de la dislipidemia se ha centrado principalmente en el LDL-c. Actualmente, el enfoque se está cambiando a otras partículas tales como las ricas en TGC —los quilomicrones, por ejemplo, que contienen la apolipoproteína C-III (apoC-III). Numerosos estudios han demostrado la importancia de la apoC-III en el aumento de los niveles de TGC circulantes y sus efectos proaterogénicos. Esta molécula se ha convertido en un objetivo para elaborar una nueva clase de medicamentos destinados a reducir los niveles de TGC y prevenir así eventos adversos cardiovasculares y de pancreatitis en pacientes con hipertrigliceridemia.

El primero de estos fármacos desarrollados ha sido el volanesorsén, un ASO que se une al ARNm de ApoC-III e interrumpe la transcripción de apoC-III, conduciendo a niveles más bajos de expresión de esta partícula, así como de quilomicrones y TGC. Los resultados del ensayo clínico en fase III publicados en 2021<sup>31</sup>, realizado en pacientes con el síndrome de quilomicronemia familiar (FCS, por sus siglas en inglés), demostraron una reducción de los niveles de TGC de hasta un 71,8% en comparación con el grupo de placebo tras un periodo de seguimiento de tres meses. Además, se redujeron

los eventos de pancreatitis. Basándose en estos resultados, volanesorsén ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y FCS, y sigue pendiente de aprobación por la FDA. No obstante, su perfil de seguridad todavía está por aclarar: en los pacientes tratados con dicho fármaco se debe procurar monitorizar el recuento de plaquetas por la posibilidad de trombocitopenia como efecto adverso. La administración del volanesorsén consiste en una dosis de 285 mg una vez a la semana por vía subcutánea. La reevaluación de la terapia debe ser considerada después de tres meses de la primera aplicación y los pacientes con una buena respuesta al tratamiento pueden reducir el esquema de dosificación a una vez cada dos semanas<sup>18,31</sup>.

### Olezarsén

Al igual que el volanesorsén, el olezarsén es un ASO que se dirige a la apoC-III y, a través de la interrupción de la traducción de apoC-III, reduce los niveles de quilomicrones y TGC. Actualmente está estudiándose en ensayos clínicos de fase III; los primeros resultados del ensayo de fase II que se publicaron a principios de 2022<sup>32</sup>. El régimen de tratamiento probado fue de 10 mg cada cuatro semanas, 15 mg cada dos semanas, 10 mg cada semana y 50 mg cada cuatro semanas, por vía subcutánea. La evaluación se realizó después de seis meses de tratamiento con reducción media de TGC en un 23, 56, 60 y 60 %, respectivamente. El perfil de seguridad parece ser mayor que con volanesorsén al no provocar trombocitopenia y solo reacciones leves locales en el lugar de la inyección<sup>18</sup>.

### Inhibidores de la proteína símil angiopoyetina tipo 3

Una de las nuevas posibles dianas para el tratamiento de la dislipemia es la proteína símil angiopoyetina tipo 3 (ANGPTL3, en su abreviatura en inglés). Este miembro de la familia de factores de tipo angiopoyetina actúa como un inhibidor de las enzimas lipoproteína lipasa (LPL) y lipasa endotelial (EL), ambas implicadas en el aumento sérico de TGC y de LDL-c. Por este motivo, la regulación negativa de la proteína ANGPTL3 conduce a la desinhibición de LPL y EL y, por tanto, a una caída de los niveles de TGC y LDL-c. El primer fármaco de este tipo ha sido el **evinacumab**, un anticuerpo monoclonal ya aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en adultos y pacientes pediátricos (edad > 12 años) como complemento de otras terapias para reducir el LDL-c.

Siguiendo el mecanismo referido, el evinacumab se une a ANGPTL3, inhibiéndola: así promueve el procesamiento de



las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés) y el aclaramiento de la formación de LDL. La dosis de tratamiento es de 15 mg/kg de peso corporal, administrados como infusión intravenosa una vez cada cuatro semanas. En su ensayo clínico de fase III, el porcentaje medio de reducción de LDL-c en terapia combinada con otros fármacos hipolipemiantes fue del 47,1%<sup>33</sup>. No se ha determinado el efecto de evinacumab sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>23</sup>. Evinacumab tiene muy pocos efectos adversos informados, estando la mayoría relacionados con las infecciones del tracto respiratorio superior<sup>18</sup>.

### Lerodalcibep

Lerodalcibep inhibe la PCSK9 mediante edición génica, utilizando técnicas CRISPR-Cas9 (en inglés CRISPR: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, en español: repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas; esta técnica se acompaña de una familia de enzimas con actividad endonucleasa asociadas a CRISPR, conocidas como Cas, tal como la Cas9). En su ensayo de fase II<sup>34</sup> en pacientes con un colesterol LDL >80 mg/dl y tratamiento concomitante con la máxima dosis de estatina, se administró una inyección subcutánea de 300 mg de lerodalcibep una vez al mes, de manera que el LDL-c disminuyó en más del 70% a las 12 semanas. Una prolongación en el seguimiento de este estudio a 36 semanas mostró una reducción media estable del 60% en el LDL-c<sup>18</sup>.

### Vacunas contra PCSK9

Otra estrategia interesante para controlar la dislipemia se basa en generar vacunas contra PCSK9, que desencadenarían anticuerpos anti-PCSK9 y neutralizarían así las interacciones entre los receptores PCSK9/LDL. Se ha diseñado recientemente una formulación vacunal anti-PCSK9 llamada péptido del tétanos PCSK9 fusionado inmunogénico liposomal más adyuvante de alumbre (en inglés, *liposomal immunogenic fused PCSK9-tetanus peptide plus Alum adjuvant* o L-IFPTA). Se ha estudiado su eficacia en diferentes animales, incluidos ratones y primates no humanos; al aplicar la vacuna en ratones BALB/c (una cepa albina de laboratorio del ratón común) y en ratones C57BL/6 (otra cepa endogámica común de ratón

de ensayos) se indujo la producción de anticuerpos específicos anti-PCSK9, logrando una reducción de LDL-c y VLDL en un 51,7% y un 19,2%, respectivamente<sup>35,18</sup>.

## CONCLUSIONES

En suma, los hallazgos de esta revisión indican que:

- El LDL-c ha de ser nuestro objetivo primario a la hora de considerar el grado de control en el perfil lipídico de nuestros pacientes.
- En determinados pacientes como, por ejemplo, aquellos que padecen diabetes o en situaciones en que hay TGC altos, conviene valorar el cálculo del colesterol no HDL y su grado de control.
- En aquellos pacientes en los que no se alcancen objetivos de LDL-c debemos evitar caer en la inercia terapéutica: caben utilizar todas las terapias hipolipemiantes que tengamos a nuestra disposición. Si desde la medicina de familia no podemos disponer de ellas, se ha de derivar al paciente al ámbito hospitalario para su adecuada valoración.
- No tratamos cifras de LDL-c, sino que tratamos personas con una determinada cifra en el contexto de un RCV específico, por lo que debemos “tratar” ese RCV y los objetivos planteados.
- Cada vez que iniciemos una terapia hipolipemiente o la intensifiquemos por no consecución de objetivos, valoraremos la respuesta y sus posibles efectos secundarios en una analítica en seis semanas.
- Los resultados obtenidos en distintos estudios confirman que aquellos pacientes con mayor RCV son aquellos en los que se consigue menor grado de control de los objetivos planteados y esto ocurre tanto en Atención Primaria (AP) como en Atención Hospitalaria (AH) [Estudio Codimet<sup>36</sup>].
- Distintas investigaciones de randomización mendeliana confirman que, para alcanzar los objetivos de LDL-c, es mejor conseguir niveles más bajos de colesterol lo antes posible. Es importante considerar el factor tiempo en la regulación del colesterol.
- Están disponibles ya distintas terapias hipolipemiantes y existen otras potentes en desarrollo para su uso desde las consultas en AP o en AH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Baigent C, Catapano A.L, Koskinas K.C, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7;37(42):3232-3245.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Cusi K, Das SR, Gibbons CH, Giurini JM, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Kosiborod M, Leon J, Lyons SK, Murdock L, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Sun JK, Woodward CC, Young-Hyman D, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S1-S4.
4. Banach M, Surma S, Reiner Z, Katsiki N, Penson PE, Frasc Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Nov 28;21(1):263.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 Diabetes management algorithm-2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23:207-38.
6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2019; 140:596-646.
7. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(13):1507-1516.
8. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Maximum low-density lipoprotein cholesterol lowering capacity achievable with drug combinations When 50 plus 20 equals 60. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:342-3.
9. 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 Jul 1;42(25):2439-245.
10. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020; 396(10263):1644-1652.
11. Wood DA, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K, together with the members of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
12. Karadas B, Uysal N, Erol H, Acar S, Koc M, Kaya-Temiz T, Koren G, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following maternal exposure to statins: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88(9):3962-3976.
13. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022 Nov 24;387(21):1923-1934.
14. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):409-18.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209.
16. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2022 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk. *Clin Investig Arterioscler*. 2022 May-Jun;34(3):130-179.
17. Robert S. Rosenson MD. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with drugs other than statins and PCSK9 inhibitors. *UpToDate*. 2022.
18. Merčep I, Strikić D, Slišković AM, Reiner Ž. New Therapeutic Approaches in Treatment of Dyslipidaemia-A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2022;15(7):839.
19. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol* 2017;40: 138-148.
20. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018 Dec;206:80-93.
21. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, 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(22):2268-2280.
22. Glavinovic T, Thanassoulis G, de Graaf J, Couture P, Hegele RA, Sniderman AD. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc*. 2022 Oct 18;11(20):e025858.
23. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne C, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of

- the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. 80(14):1366-1418.
24. 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: 2387-2397.
  25. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):785-794.e10.
  26. Voutyrtsa E, Damaskos C, Farmaki P, Kyriakos G, Diamantis E, Quiles-Sánchez LV, Garmpi A, Garmpis N, Patsouras A, Stelianidi A, Savvanis S. PCSK9 Antibody-based Treatment Strategies for Patients With Statin Intolerance. *In Vivo*. 2021 Jan-Feb;35(1):61-68.
  27. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 5;73(4):387-396.
  28. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.
  29. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.
  30. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):244-255.
  31. 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 Aug 8;381(6):531-542.
  32. Karwowska-Prokopczuk E, Tardif JC, Gaudet D, Ballantyne CM, Shapiro MD, Moriarty PM, et al; Olezarsen Trial Investigators. Effect of olezarsen targeting APOC-III on lipoprotein size and particle number measured by NMR in patients with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2022 Sep-Oct;16(5):617-625.
  33. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al.; ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):711-720.
  34. RZ Evan, A Stein, T Turner, DJ Kereiakes, B Butcher, P Mangu. Abstract 17222: safety, tolerability and LDL-C reduction with LIB003 a novel anti-PCSK9 recombinant fusion protein: results of open-label extension phase 2B study. *Circ*. 2019;140A17222.
  35. Momtazi-Borojeni AA, Jaafari MR, Badiiee A, Sahebkar A. Long-term generation of antiPCSK9 antibody using a nanoliposome-based vaccine delivery system. *Atherosclerosis*. 2019;283:69-78.
  36. Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, González Timón B, Torres do Rego A, Álvarez-Sala Walther LA. Cifras de colesterol adecuadas en pacientes coronarios y diabéticos. Análisis según especialidades médicas y comunidades autónomas. *Rev. Esp. Cardiol*. 2013;66(9):744-754.