



ARTÍCULO ESPECIAL

El control estricto del colesterol aterogénico en la prevención de las enfermedades cardiovasculares



Carlos Guijarro 

Departamento de Medicina, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón (Madrid), España

Recibido el 24 de octubre de 2024; aceptado el 26 de octubre de 2024

PALABRAS CLAVE

Colesterol;
Lipoproteínas de baja densidad;
Objetivos terapéuticos;
Fármacos hipolipemiantes;
Pronóstico;
Enfermedad cardiovascular;
Arteriosclerosis

Resumen El papel del colesterol LDL como agente causal de la arteriosclerosis está científicamente consolidado. Diversos ensayos clínicos de la máxima calidad científica (aleatorizados, controlados, doble ciego frente a placebo) en los últimos 40 años han confirmado que el tratamiento hipolipemiante con objetivos terapéuticos progresivamente ambiciosos se asocia con reducciones de complicaciones cardiovasculares en ausencia de efectos secundarios importantes al menos hasta el rango de 30 mg de colesterol LDL. Los fármacos que han demostrado estos efectos actúan reduciendo el colesterol circulante mediante la regulación al alza del receptor LDL, independientemente de su acción primaria: inhibición de la síntesis (estatinas, bempedoico), o absorción del colesterol (ezetimba) y favoreciendo el reciclaje del receptor de LDL vía bloqueo de bloqueo de la proproteína-conversina subtilisina 9 (PCSK9). La precocidad de la reducción del colesterol LDL y su mantenimiento en el tiempo refuerzan el efecto protector de los mismos. Es necesario un esfuerzo adicional para mejorar el control de los pacientes de alto riesgo para reducir sus complicaciones cardiovasculares.

© 2024 El Autor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cholesterol;
Low density lipoproteins;
Therapeutic goals;
Lipid lowering drugs;
Prognosis;
Cardiovascular disease;
Arteriosclerosis

Strict control of atherogenic cholesterol and cardiovascular disease prevention

Abstract The role of cholesterol associated to low density lipoproteins (LDL) as a causal agent of arteriosclerosis is scientifically consolidated. A number of seminal clinical trials of the highest scientific quality (randomized, controlled, double-blind versus placebo) in the last 40 years have confirmed that lipid lowering therapy with progressively ambitious therapeutic goals is associated with reductions in cardiovascular complications in the absence of major side effects at least up to the range of 30 mg/dL of LDL cholesterol. Drugs that have demonstrated these effects act by reducing circulating LDL cholesterol by upregulating the LDL receptor, independently of

Correo electrónico: carlos.guijarro@urjc.es

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.10.004>

0214-9168/© 2024 El Autor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

their primary action: inhibition of synthesis (statins, bempedoic acid), or absorption of cholesterol (ezetimibe) and promoting recycling of the LDL receptor via proprotein conversin subtilisine kexin 9 blockade. The early reduction of LDL cholesterol and its maintenance over time reinforce the protective effect of these drugs. Additional efforts are needed to improve the LDL control of high-risk patients to reduce their cardiovascular complications.

© 2024 The Author. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El papel determinante del colesterol circulante como agente etiológico de la arteriosclerosis ha sido revisado concienzudamente en el artículo precedente de esta monografía. La relación epidemiológica, biológica, fisiopatológica genética y estudios de intervención cierran de modo extraordinariamente consistente el papel del colesterol elevado como causante de la arteriosclerosis^{1,2}.

Sin embargo, desde el punto de vista clínico, lo relevante es si podemos realizar intervenciones que, mediante la reducción del colesterol circulante resulten en un beneficio clínico en términos de reducción de complicaciones cardiovasculares, mortalidad cardiovascular e idealmente mortalidad, en ausencia de efectos secundarios importantes.

Estatinas: demostración del concepto

Los estudios del *Lipid Research Clinics* apuntaron un modesto beneficio clínico de la reducción del colesterol con el uso de colestiramina hace ya 40 años. Sin embargo, son las estatinas, inhibidores de la enzima limitante en la síntesis de colesterol (HMG-CoA reductasa) los fármacos que han demostrado de modo muy consistente a finales del siglo XX que la reducción de los niveles circulantes de colesterol puede traducirse en una reducción de complicaciones cardiovasculares¹⁻³ (fig. 1). El estudio seminal 4S⁴ evaluó el efecto de 40 mg de simvastatina en 4.440 pacientes con enfermedad vascular establecida (infarto agudo de miocardio [IAM] o angina de pecho) con niveles elevados de colesterol (5, 5 a 8 mmol/L durante 5,4 años). La simvastatina produjo reducciones de 25% en los niveles de colesterol total y del 35% en colesterol LDL. Esta reducción se asoció a una impresionante reducción de la mortalidad global del 30% (IC 95% 15-48) fundamentalmente derivada de la reducción de 42% en la mortalidad coronaria (IC 95% 27-54%). De este modo quedó demostrado el efecto protector de la simvastatina en pacientes con franca hipercolesterolemia (media de colesterol LDL (cLDL) 188 mg/dL) en prevención secundaria. El estudio de extensión del 4S mostró que el beneficio en reducción de la mortalidad total y cardiovascular persistía tras cinco años adicionales de seguimiento, a pesar de que se ofreció tratamiento con simvastatina en modo abierto a ambos grupos⁵.

Poco tiempo después el estudio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)⁶ abordó si el tratamiento hipolipemiante también ofrecía beneficios clínicos en pacientes sin historia previa de IAM. WOSCOPS evaluó el efecto de pravastatina en 6.595 varones de edad media y niveles elevados de cLDL (media 192 mg/dL). La pravastatina redujo un 26% los niveles de cLDL y se asoció a una reducción de la tasa de IAM o muerte vascular a los 4,9 años del 31% (IC 95% 17-43%) con una reducción de la mortalidad global y cardiovascular en el límite de la significación estadística. El efecto beneficioso se consolidó con un legado protector⁷: 15 años tras finalizar el estudio la mortalidad global en el grupo asignado a pravastatina fue un 13% inferior (*Hazard Ratio* [HR] 0,87, IC 95% 0,80-0,94) derivada fundamentalmente de una reducción de la mortalidad cardiovascular (HR 0,79 IC 0,69-0,90).

Estatinas: cuanto más bajo mejor...

Una década tras los estudios 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) y WOSCOPS fue necesaria para avanzar un paso más: la consolidación del tratamiento intensivo. Dos ensayos pivotales evaluaron si la intensidad del tratamiento hipolipemiante producía efectos adicionales significativos mediante la comparación de dos estrategias de diferente intensidad.

El estudio PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy -Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 Trial)⁸ fue diseñado, paradójicamente, para demostrar la no inferioridad del tratamiento con 40 mg de pravastatina frente a 80 mg de rosuvastatina tras un síndrome coronario agudo, partiendo del concepto de que no habría beneficio significativo con la intensificación del tratamiento hipolipemiante con una estatina «de referencia». En contra de la hipótesis inicial, PROVE-IT demostró que, en efecto, la reducción del colesterol LDL desde 106 mg/dL hasta 62 mg/dL (atorvastatina 80 mg) frente a los 95 mg/dL (grupo pravastatina 40 mg) se asoció a una reducción del 16% (IC 95% 5-26%) del riesgo de complicaciones cardiovasculares a los dos años de seguimiento.

El estudio *Treating New Targets* (TNT)⁹ mostró de modo análogo que el descenso del cLDL obtenido con atorvastatina 80 mg hasta 77 mg/dL frente a los niveles de 101 mg/dL (atorvastatina 10 mg) del grupo control se asoció con una reducción del 22% (IC 95% 11-31%) de las complicaciones cardiovasculares.



Figura 1 Niveles de colesterol LDL en ensayos clínicos y beneficio cardiovascular.

Diversos tratamientos hipolipemiantes han demostrado la utilidad del tratamiento hipolipemiantes en la reducción de complicaciones cardiovasculares con beneficio clínico para los pacientes en ensayos clínicos controlados con niveles progresivamente decrecientes de colesterol LDL. Los objetivos más ambiciosos se han alcanzado en monoterapia con estatinas (Estudio JUPITER [Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin]), tratamiento combinado estatinas/ezetimibe (IMPROVE-IT) y los más recientes estudios con inhibidores de PCSK9 (Fourier y ODYSSEY OUTCOMES).

Adaptado de ³.

Estos estudios fueron determinantes en el descenso del objetivo cLDL de 100 a 70 mg/dL para pacientes con enfermedad vascular establecida.

Más recientemente, rosuvastatina ha demostrado que el beneficio puede extenderse también a pacientes en preventión primaria con niveles «normales» de cLDL (< 130 mg/dL), pero con un riesgo CV aumentado condicionado por la elevación de la proteína C reactiva, marcadora de un bajo grado de inflamación sistémica¹⁰. Los pacientes en la rama de tratamiento (rosuvastatina 10 mg diarios) alcanzaron niveles de cLDL con una reducción del 46% (IC 95% 31-54%).

El metaanálisis de los ensayistas del colesterol mostró que el efecto beneficioso del tratamiento con estatinas se relacionaba directamente con la reducción en términos absolutos del cLDL: por cada mmol/L (39 mg/dL) de reducción se obtenía un descenso del riesgo relativo de eventos cardiovasculares del 22% tanto en estudios de estatinas frente a placebo como en los de tratamiento intensivo vs. estándar^{11,12}.

Tratamiento hipolipemiante intensivo combinado

El éxito de las estatinas en la prevención cardiovascular ha dificultado la demostración del efecto beneficioso de otros tratamientos de menor intensidad *per se*. El estudio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)¹³ ofreció dos mensajes principales: 1) el tratamiento con ezetimiba ofrece beneficios adicionales; 2) los objetivos más ambiciosos continúan teniendo efectos cardiovasculares protectores. En efecto, la adición de ezetimiba al tratamiento de base con 40 mg de simvastatina en pacientes tras un síndrome coronario agudo logró un descenso de la mediana de colesterol desde 69,5 mg/dL a 53,7 mg/dL y requirió siete años de seguimiento para demostrar

una reducción de las complicaciones cardiovasculares (HR 0,936 IC 95% 0,89-0,99), coherentes con el efecto esperado por la magnitud del descenso conseguido. Sin duda este estudio fue determinante en el establecimiento del objetivo ambicioso de 55 mg/dL en las actuales guías de prevención cardiovascular.

En pacientes intolerantes a estatinas, el uso del ácido bempedoico ha mostrado también un efecto protector cardiovascular en línea con la reducción del cLDL en el ensayo CLEAR Outcomes (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid [ECT1002], an ACL-Inhibiting Regimen) Outcomes trial)¹⁴. El ácido bempedoico se asoció con un descenso del 21,1% de los niveles de LDL (29,2 mg/dL) y una reducción de las complicaciones cardiovasculares del 13% (IC 95% 4-21%). Esta molécula ofrece una posibilidad de tratamiento oral de especial interés para pacientes intolerantes a estatinas, pero también puede contribuir a optimizar los niveles de cLDL en pacientes que toleran estatinas.

Es interesante destacar que, si bien las dianas moleculares para la acción de estatinas, ezetimiba y bempedoico son singulares, las tres moléculas concurren en que su acción reductora del colesterol circulante se vehicula mediante la sobreexpresión (principalmente hepática) de los receptores de cLDL. Otros grandes avances recientes del tratamiento hipolipemiantes se relacionan precisamente con un mecanismo más directo del mantenimiento de un número elevado de receptores de cLDL.

PCSK9: nueva diana del tratamiento hipolipemiante

La identificación de PCSK9 y el desarrollo de un tratamiento hipolipemiantes especialmente intenso en pocos años ha supuesto un avance notable en las opciones de tratamiento hipolipemiantes. En breve PCSK9 es una proteína que,

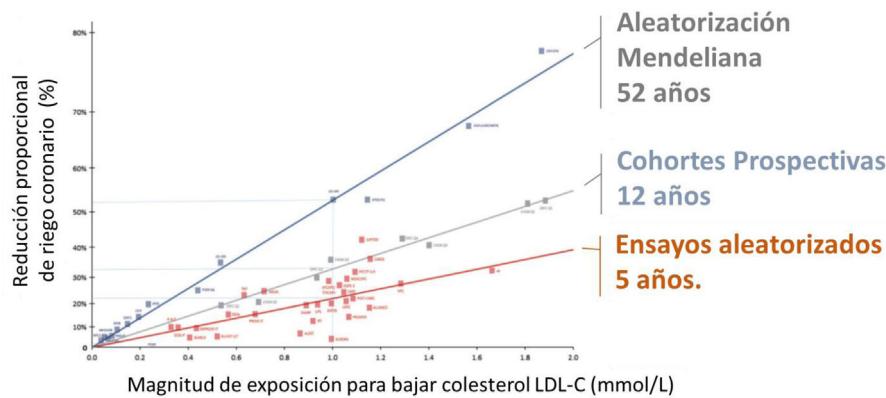


Figura 2 Relación entre la magnitud y duración de exposición a distintos niveles de colesterol LDL y el beneficio clínico en distintos tipos de estudios.

Relación entre la magnitud de exposición de reducción de colesterol LDL y el beneficio clínico en ensayos aleatorizados (duración habitual cinco años), cohortes prospectivas (duración habitual 12 años) estudios de aleatorización mendeliana (duración habitual 52 años). Como puede observarse la mayor duración de la exposición a distintos niveles de colesterol se traduce en un mayor efecto en las complicaciones cardiovasculares.

Adaptado de ¹.

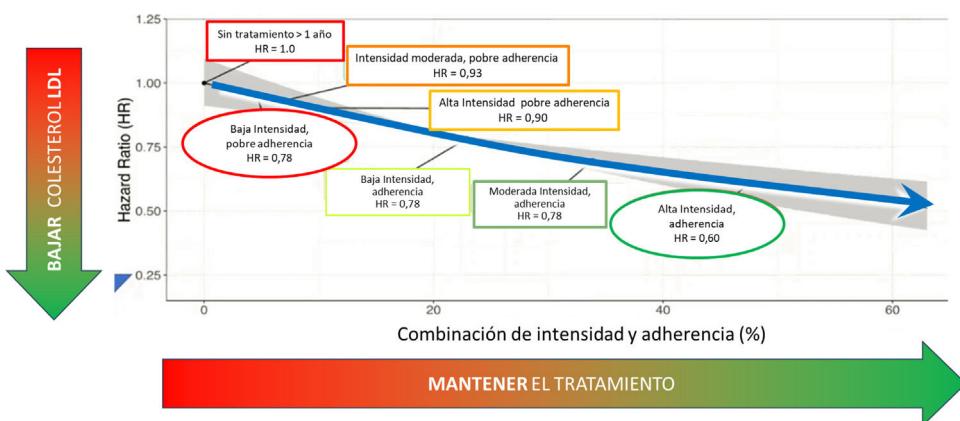


Figura 3 Importancia del mantenimiento del tratamiento en los efectos protectores cardiovasculares de los fármacos hipolipemiantes.

El efecto protector cardiovascular es una combinación de la intensidad del tratamiento y de la adherencia al tratamiento
Adaptado de ²¹.

una vez interiorizado el complejo LDL-receptor favorece la eliminación lisosomal del receptor LDL. En ausencia de PCSK9 el receptor es reciclado a la superficie celular permitiendo reproducir el ciclo de internalización celular del complejo LDL-receptor y reducción consiguiente del colesterol circulante. Dos son los mecanismos principales que se han desarrollado para bloquear la acción e PCSK9, anticuerpos mononucleares humanos (alirocumab y evolocumab) y más recientemente pequeños ácidos ribonucleicos (ARN) de interferencia (pARNi, como inclisiran) que se abordan en los artículos posteriores de este número.

Los estudios Fourier (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)¹⁵ y ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab)¹⁶ han demostrado rotundamente que la reducción de colesterol LDL mediante el bloqueo de PCSK9 se asocia con reducciones de las complicaciones cardio-

vasculares coherentes con la potente disminución de cLDL alcanzada por este mecanismo. Adicionalmente, en ambos estudios se alcanzaron niveles especialmente bajos de cLDL por lo que seguimos sin lograr un «suelo» de cLDL a partir del cual cesen de producirse beneficios cardiovasculares. La mediana del nivel de cLDL alcanzado en el grupo de intervención estudio Fourier fue de 30 mg/dL. Es de destacar que no hubo señales de toxicidad en pacientes que alcanzaron niveles aún más bajos de cLDL, mientras que el beneficio clínico se mostró más intenso en estos pacientes¹⁷. Resultados similares han sido reportados para alirocumab¹⁸. El bloqueo de PCSK9 favorece la internalización de colesterol a la célula, por lo que es poco plausible que existan efectos tóxicos celulares por depleción de colesterol (circulante)¹⁹. Es conocido que todas las células del organismo disponen de la vía del ácido mevalónico y son capaces de sintetizar su propio colesterol²⁰, lo que ha conducido a la hipótesis de colesterol cero (circulante)³. Se trata de una hipótesis

Control de colesterol LDL y efectos cardiovasculares

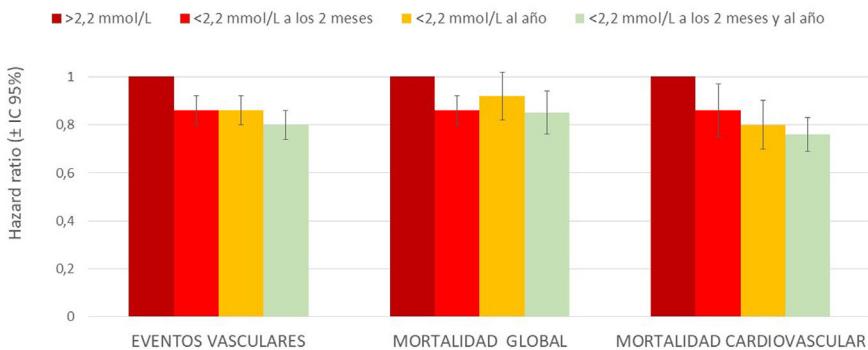


Figura 4 Efecto protector cardiovascular del descenso precoz y sostenido del colesterol no-HDL en pacientes tras un IAM.

El registro SWEDEHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) ha mostrado recientemente la importancia de la reducción precoz (dos meses) y el sostenimiento de la misma (medida al año) en la reducción de las complicaciones cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad total tras un IAM.

Adaptado de ²⁴.

provocativa que pone de manifiesto lo lejos que estamos de conseguir en la práctica clínica real objetivos ambiciosos a nuestro alcance.

La adherencia y el tiempo importan

La exposición acumulada a niveles elevados de colesterol LDL es una clave determinante del desarrollo de arteriosclerosis¹ (figs. 2 y 3). A sensu contrario, la reducción sostenida en el tiempo de los niveles de cLDL es un determinante del efecto beneficioso del tratamiento hipolipemiante. En este sentido es importante no solo lograr un efecto hipolipemiante potente, sino que el tratamiento se mantenga en el tiempo²¹. Desgraciadamente los estudios epidemiológicos demuestran que el abandono del tratamiento hipolipemiante es una circunstancia frecuente que condiciona un aumento de las complicaciones cardiovasculares que tratamos de evitar. El desarrollo de tratamientos hipolipemiantes que sean menos exigentes con una disciplina del paciente en la toma diaria de múltiples medicaciones puede facilitar una mejor adherencia al tratamiento intensivo. En esta línea el uso de los pequeños ARN de interferencia puede ofrecer un cambio de paradigma en los tratamientos farmacológicos. Inclisirán es un pARNi que ofrece reducciones de colesterol LDL sostenidas en torno al 55% mediante una administración subcutánea semestral²². En espera de los resultados de ensayos con eventos vasculares, un metaanálisis de los ensayos fase 3 muestra que, en efecto, el tratamiento con inclisirán reduce los «efectos vasculares secundarios» frente a placebo, reforzando su plausible papel terapéutico en prevención cardiovascular²².

Otro factor importante es la demora en el inicio del tratamiento hipolipemiante intensivo tras un evento vascular. La estrategia de varios pasos sucesivos con el uso escalonado de fármacos propuesta por algunas guías²³ conduce a una demora en el alcance de objetivos terapéuticos en un momento especialmente vulnerable de los pacientes. Estudios recientes muestran que, en efecto, la precocidad en

el alcance de objetivos lipídicos ambiciosos y su mantenimiento al cabo de un año se asocia con un pronóstico más favorable en los pacientes tras un IAM²⁴ (fig. 3). Podríamos decir que «nunca es demasiado pronto» para lograr objetivos lipídicos ambiciosos y debemos buscar los mecanismos para mantenerlos a largo plazo (fig. 4).

En resumen, diversos tratamientos hipolipemiantes orales (estatinas, bempedoico, ezetimiba) que en último término descienden el colesterol circulante a través de la regulación al alza del receptor LDL, reducen las complicaciones cardiovasculares y que su efecto se mantiene más allá de los objetivos terapéuticos actualmente reflejados en las guías terapéuticas. Adicionalmente, el bloqueo de PCSK9, también regulando al alza el receptor de LDL, continúa ofreciendo beneficios con su potente acción hipolipemiante al menos hasta el entorno de los 30 mg/dL, sin que existan evidencias de un umbral por debajo del cual dejen de obtenerse efectos cardiovasculares protectores. Adicionalmente, la precocidad y el mantenimiento en el tiempo del tratamiento hipolipemiante intensivo se asocian con una mejora del pronóstico cardiovascular. Es necesario un esfuerzo adicional en el uso de los instrumentos disponibles para un descenso del colesterol sostenido para mejorar el pronóstico de los pacientes de alto riesgo vascular.

Financiación

El autor ha recibido el soporte de Novartis para la realización de este artículo, elaborado íntegramente por el autor sin participación de Novartis.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Nuevos horizontes en el tratamiento de la hipercolesterolemia», que ha sido financiado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, con patrocinio de Novartis.

Conflictos de intereses

El autor declara haber recibido remuneración de Amarin, Amgen, Ferrer, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Sanofi, Servier, en concepto de presentaciones docentes y asesoría.

Bibliografía

1. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehx144>.
2. Guijarro C, Cosin-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33:25–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.004>.
3. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodriguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé J-C, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels—The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12:292–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.018>.
4. Group SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*. 1994;344:1383–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5).
5. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet Lond Engl*. 2004;364:771–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16936-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16936-5).
6. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events, death with pravastatin in patients with coronary heart disease, a broad range of initial cholesterol, levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199811053391902>.
7. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133:1073–80, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014>.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040583>.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050461>.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1).
12. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
13. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
14. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
17. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, De Ferrari GM, Gacioglu 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(10106):1962–71, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0).
18. 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, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447>.
19. Guijarro C. PCSK9 Inhibitors, Statins, Low-Density Lipoprotein Cholesterol Mevalonate Pathway, and Toxicity. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1168–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2727>.
20. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343:425–30, <http://dx.doi.org/10.1038/343425a0>.
21. Khunti K, Danese MD, Kutikova L, Catterick D, Soriano-Vilela F, Gleeson M, et al. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*. 2018;1, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5554>, e185554.
22. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2022;44:129–38, <http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehac594>.
23. Visscher FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
24. Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, Westerberg J, Melhus H, Modica A, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDHEART registry. *Eur Heart J*. 2024;45:4204–15, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehae576>.