

Revisión del tratamiento con hipolipemiantes

El tratamiento de la dislipemia: una historia de objetivos cumplidos y retos apasionantes

Dyslipaemia treatment: a story of accomplished goals and exciting challenges

José Tuñón^{a,b,c,d}^aServicio de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España^bLaboratorio de Patología Vascular, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^dFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

El tratamiento hipolipemiente quizá sea, de todos los tratamientos para la prevención de la aterosclerosis, el que más satisfacciones ha dado tanto a médicos como a pacientes.

En 1994, el estudio 4S demostró que las estatinas no solo reducían el colesterol, sino también la incidencia de eventos cardiovasculares e incluso de mortalidad total. Desde entonces no han cesado de producirse buenas noticias en este campo. Al principio, las estatinas parecían los únicos hipolipemiantes capaces de conseguir un beneficio clínico, e incluso hubo multitud de investigaciones encaminadas a demostrar que una parte de su efecto era independiente de su acción hipolipemiente. Sin embargo, en 2015, también se demostró que la ezetimiba, que actúa a través de un mecanismo diferente, reduce los eventos cardiovasculares. A partir de ese momento empezó a haber más acuerdo en torno a la teoría lipídica y hay estudios de aleatorización mendeliana que confirman el papel clave de la reducción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la disminución de eventos cardiovasculares. Es esa época aparecieron los anticuerpos monoclonales contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Estos fármacos disminuyen las LDL en un 50-60% y afectan favorablemente al conjunto del perfil lipídico, al reducir la incidencia de eventos cardiovasculares. Es más, el uso del alirocumab se asoció con una menor mortalidad total tras un síndrome coronario agudo.

Otro tema importante es la búsqueda del objetivo ideal de LDL para controlar el riesgo de nuestros pacientes, pues no parece existir un límite definido. Después de unos inicios en los que el objetivo parecía ser 100 mg/dl, entre 2004 y 2005 la publicación de diversos estudios bajó este límite hasta los 70 mg/dl. Los resultados de los recientes ensayos clínicos con inhibidores de la PCSK9 han llevado este objetivo hasta 55 mg/dl en la última guía europea sobre el tratamiento de la dislipemia. Sin embargo, en uno de estos ensayos, el grupo de pacientes tratado llegaba a cifras de LDL en torno a 30 mg/dl sin aparentes efectos secundarios, y los beneficios parecían progresar más cuanto mayor era la reducción de LDL. Esto indica que en un futuro podrían llegar a indicarse objetivos de LDL aún más agresivos, sobre todo para los pacientes en mayor riesgo cardiovascular.

Además de los logros alcanzados, el área de la terapia hipolipemiente muestra una serie de retos pendientes apasionantes. Así, aún no hemos sido capaces de conseguir un fármaco que aumente la

concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reduzca la incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, recientemente se ha visto que un éster del ácido eicosapentaenoico, que disminuye los triglicéridos, sí reduce los eventos cardiovasculares. Por otra parte, la lipoproteína (a) [Lp(a)] parece consolidarse como marcador de riesgo, aunque serán precisos ensayos clínicos que demuestren que la reducción de Lp(a) se traduce en beneficio clínico. A todo esto hay que añadir que existen varios fármacos hipolipemiantes en estudio. Cabe mencionar el ácido bempedoico, que inhibe la vía del mevalonato en un punto más proximal al lugar de acción de las estatinas y puede inducir moderados descensos de LDL. Otra interesante opción de futuro pueden ser los *small-interfering RNA* (siRNA) dirigidos contra el gen de la PCSK9, que pueden conseguir efectos similares que con los anticuerpos monoclonales usando tan solo 1 o 2 dosis anuales. En todo caso, no se han completado ensayos clínicos con estos fármacos que confirmen una reducción de eventos cardiovasculares ni una adecuada seguridad a largo plazo, por lo que se ha de esperar a tener estos resultados antes de incluirlos en la práctica clínica.

En síntesis, el tratamiento de las dislipemias es un área apasionante que nos depara un futuro esperanzador para el tratamiento de la aterosclerosis. En esta monografía se hace un recorrido que abarca desde el papel del colesterol en la aterogénesis hasta los principales hitos del tratamiento hipolipemiente, con énfasis en los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 y las modificaciones de las guías de práctica clínica surgidas a raíz de los ensayos clínicos realizados con ellos. Deseamos que esta monografía sea del agrado de los lectores de *Revista Española de Cardiología*.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Tuñón declara haber recibido honorarios por estudios de Sanofi.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Revisión del tratamiento con hipolipemiantes», que ha sido patrocinado por Sanofi.

Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz, Avda. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, España.
Correo electrónico: jtunon@fjd.es (J. Tuñón).