

Revisión del tratamiento con hipolipemiantes

Hitos históricos en el tratamiento hipolipemiante antes de la era de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

Juan Pedro-Botet*, Elisenda Climent y David Benaiges

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Palabras clave:

Colesterol unido a LDL
 Enfermedad cardiovascular
 Estatinas
 Ezetimiba
 Terapia hipolipemiante

RESUMEN

Evidencia amplia y sólida respalda que el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un factor causal de la aterosclerosis. El uso de fármacos hipolipemiantes para reducir la carga aterogénica de las lipoproteínas que contienen la apoproteína B, principalmente las LDL, disminuye la tasa de progresión de la enfermedad ateromatosa e incluso puede revertirla si el tratamiento se inicia de manera precoz y agresiva. La presente revisión proporciona una perspectiva histórica del desarrollo de los diferentes fármacos hipolipemiantes utilizados en la prevención cardiovascular, excluidos los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9, y resume los principales estudios clínicos prospectivos de intervención con cada uno de ellos para establecer los potenciales beneficios cardiovasculares en relación con su efecto reductor en las concentraciones de colesterol unido a LDL.

Historical milestones in lipid-lowering treatment before the era of proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 inhibitors**ABSTRACT**

There is extensive, strong evidence that low-density lipoprotein (LDL) cholesterol is a causal factor for atherosclerosis. The use of lipid-lowering drugs to reduce the atherogenic load of lipoproteins containing apolipoprotein B, mainly LDLs, slows the progression of atheromatous disease and could even reverse it if treatment is started early and aggressively. This review provides a historical perspective on the development of the various lipid-lowering drugs used for cardiovascular prevention, excluding proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) inhibitors, and summarizes the findings of the main prospective interventional clinical trials of individual agents in order to identify the potential cardiovascular benefits associated with their ability to reduce LDL-cholesterol concentrations.

Keywords:

Cardiovascular disease
 Ezetimibe
 LDL cholesterol
 Lipid-lowering therapy
 Statins

INTRODUCCIÓN

El uso de tratamientos hipolipemiantes en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular (ECV) es uno de los temas de actualidad tanto en la literatura científica como en la prensa cotidiana. Las evidencias procedentes de los estudios observacionales, clínicos y genéticos de aleatorización mendeliana proporcionan el respaldo científico necesario para optimizar los resultados de prevención cardiovascular con base en la consecución de los objetivos terapéuticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), cada vez más agresivos. Todo ello sin dejar de lado el riesgo de sobreatamiento con un deficiente control de la tolerancia y los posibles efectos secundarios, y todo ello desde una perspectiva de salud pública, reflejada en la necesidad de llevarlo a cabo con una correcta relación coste-eficacia^{1,2}.

La relación entre la hipercolesterolemia y la aterosclerosis se remonta a 1940 con los trabajos de Gofman et al.³ en la Universidad de California, pero no fue hasta 11 años más tarde que Barr et al.⁴ apuntaron por primera vez el vínculo existente entre la enfermedad cardiaca coronaria (ECC) y las alteraciones del perfil lipídico. Otros estudios, principalmente el *Framingham Heart Study*⁵ iniciado en 1948, confirmaron estos hallazgos e implicaron a otros factores de riesgo cardiovascular. Todo ello, sin duda alguna, estimuló el desarrollo de estrategias terapéuticas para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol.

Posiblemente, las pruebas clínicas más convincentes de la causalidad del colesterol unido a las LDL (cLDL) en la aterosclerosis proceden de los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) que evalúan el impacto de las estrategias de intervención en la morbimortalidad cardiovascular. Desde principios de la década de los sesenta, se han realizado gran número de ECA con diferentes diseños y terapias, por lo que a continuación se efectúa una revisión narrativa de los principales estudios de intervención farmacológica hipolipemiante en el campo de la prevención cardiovascular (figura 1), excluidos los realizados con los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9), que se tratan en otro artículo de este suplemento.

*Autor para correspondencia: Hospital del Mar, Pg. Marítim 2529, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. PedroBotet).

Abreviaturas

ECA: ensayo controlado y aleatorizado
 ECC: enfermedad cardiaca coronaria
 ECV: enfermedad cardiovascular
 HDL: lipoproteínas de alta densidad
 IM: infarto de miocardio
 LDL: lipoproteínas de baja densidad

LOS INICIOS

Después de los esperanzadores resultados obtenidos con el tratamiento hipolipemiante en modelos experimentales, se desarrollaron fármacos diseñados específicamente para disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol, y los fibratos fueron la primera clase farmacológica utilizada para estos fines.

En 1965, la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶ puso en marcha un gran ECA con 15.745 varones hipercolesterolémicos sin ECV, a quienes se aleatorizó a clofibrato o placebo. Tras un seguimiento medio de 5,3 años, el clofibrato redujo la colesterolemia un 9%, la tasa de infarto de miocardio (IM) el 25% y la incidencia de ECC el 20%. Sin embargo, hubo un incremento del 25% en la mortalidad no coronaria por clofibrato, predominantemente por afecciones hepatobiliares.

En 1966, el CDP⁷, bajo los auspicios del *National Heart and Lung Institute*, inició el reclutamiento de más de 8.300 pacientes con ECC estable asignados a recibir clofibrato, niacina, estrógenos, dextrotiroxina sódica o placebo. Los grupos de tratamiento con estrógenos y dextrotiroxina se interrumpieron precozmente debido al aumento de la mortalidad y el riesgo trombótico. A los 5 años de seguimiento, el clofibrato no había conseguido disminuir la mortalidad y, en cambio, acrecentó la incidencia de eventos cardiovasculares y cálculos biliares. Los posteriores estudios con fibratos en el contexto del tratamiento combinado con estatinas no han demostrado beneficios cardiovasculares^{8,9}.

Además, el CDP señaló una reducción del IM recurrente discreta pero significativa en el grupo con niacina, agonista de los receptores HM74A. A pesar de que la mortalidad a los 5 años no se modificó,

hecho atribuido en parte a las dificultades de cumplimiento durante el estudio, la prolongación del seguimiento a 15 años alcanzó una disminución significativa de la mortalidad del 11% con la niacina en comparación con el placebo¹⁰. Estudios más recientes, como el AIM-HIGH¹¹ y el HPS2-THRIVE¹² realizados en pacientes con ECV tratados con niacina como terapia complementaria a las estatinas, no mostraron reducciones en la tasa de eventos cardiovasculares o mortalidad total. Estos resultados se corroboraron en una revisión de la Cochrane¹³. Esto, junto a los consabidos efectos secundarios de hepatotoxicidad, hiperuricemia e hiperglucemia, han ocasionado el final del uso clínico de la niacina.

Los efectos adversos registrados en los grupos de tratamiento activo del CDP impulsaron la investigación de los mecanismos de acción de los diferentes agentes hipocolesterolemiantes y estimularon el desarrollo de fármacos más seguros y efectivos (figura 2). En 1973, LRC-CPPT^{14,15} se aleatorizó a 3.806 varones asintomáticos hipercolesterolémicos (> 265 mg/dl) de 35 a 59 años a recibir placebo o colestiramina, un secuestrador de los ácidos biliares y la clase terapéutica hipolipemiante más novedosa en aquel momento. Después de un seguimiento medio de 7,4 años, en el grupo de colestiramina se produjo una reducción del cLDL un 13% mayor que en el de placebo, así como un descenso del 19% en el IM no mortal y del 24% en la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, la colestiramina se acompañó de efectos secundarios y no consiguió reducciones del cLDL valorables en un número considerable de pacientes.

En 1981, el HHS²⁵, un ECA de prevención primaria con 4.081 varones hipercolesterolémicos, utilizó el gemfibrozilo, un fibrato con un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable que el clofibrato. El tratamiento con gemfibrozilo indujo un rápido aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) cercano al 16%, así como reducciones significativas de las concentraciones de cLDL en un 10%, de triglicéridos en un 43% y de colesterol no unido a HDL en un 14%. A los 5 años de seguimiento, había una disminución del 34% en la incidencia de ECC con gemfibrozilo, aunque la mortalidad total no se vio afectada.

A pesar de los inconvenientes de seguridad y eficacia terapéutica detectados en el estudio cooperativo de la OMS y el CDP, los resultados del LRC-CPPT y del HHS constituyeron la prueba conceptual de los beneficios cardiovasculares del tratamiento hipolipemiante en la prevención primaria de la ECV. De manera más o menos concomitante, el cLDL y el no HDL se afianzaron como los principales objetivos del tra-

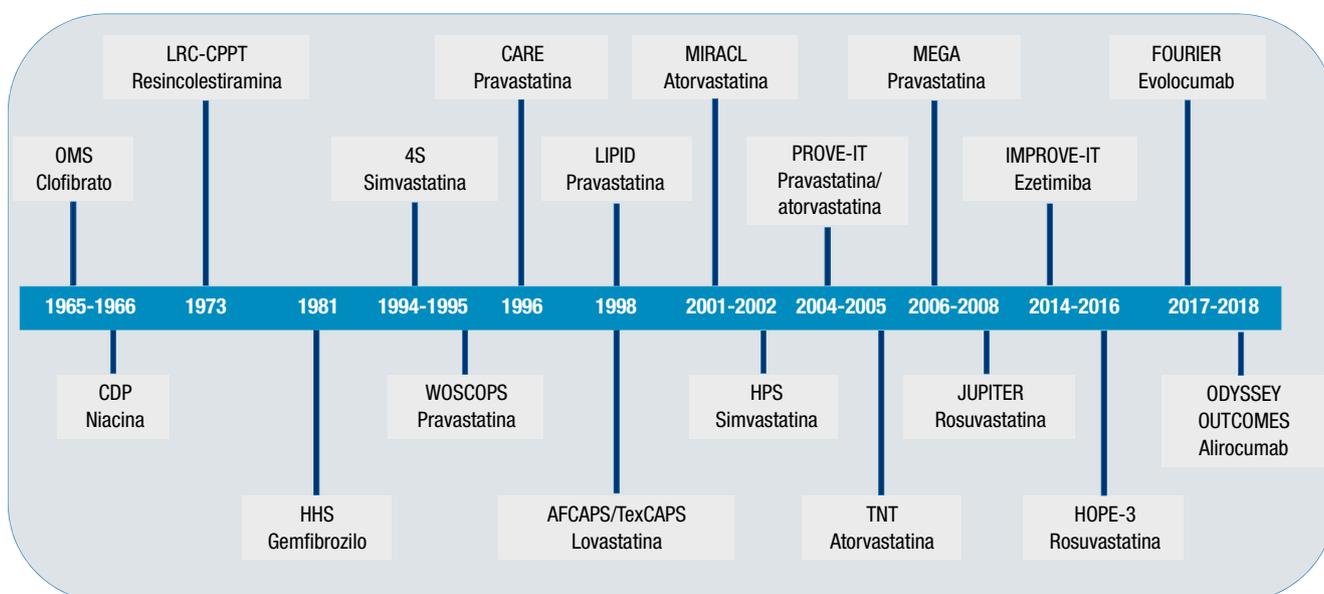


Figura 1. Cronología de los principales estudios clínicos controlados y aleatorizados con fármacos hipolipemiantes en prevención cardiovascular. 4S¹⁶; AFCAPS/Tex-CAPS²⁷; CARE^{17,18}; CDP⁷; FOURIER²⁴; HOPE-3³¹; HHS²⁵; IMPROVE-IT²³; HPS²⁸; LIPID¹⁹; LRC-CPPT^{14,15}; JUPITER³⁰; MEGA²²; MIRACL²⁰; ODYSSEY OUTCOMES³²; OMS⁶; PROVE-IT²¹; TNT²⁹; WOSCOPS²⁶.

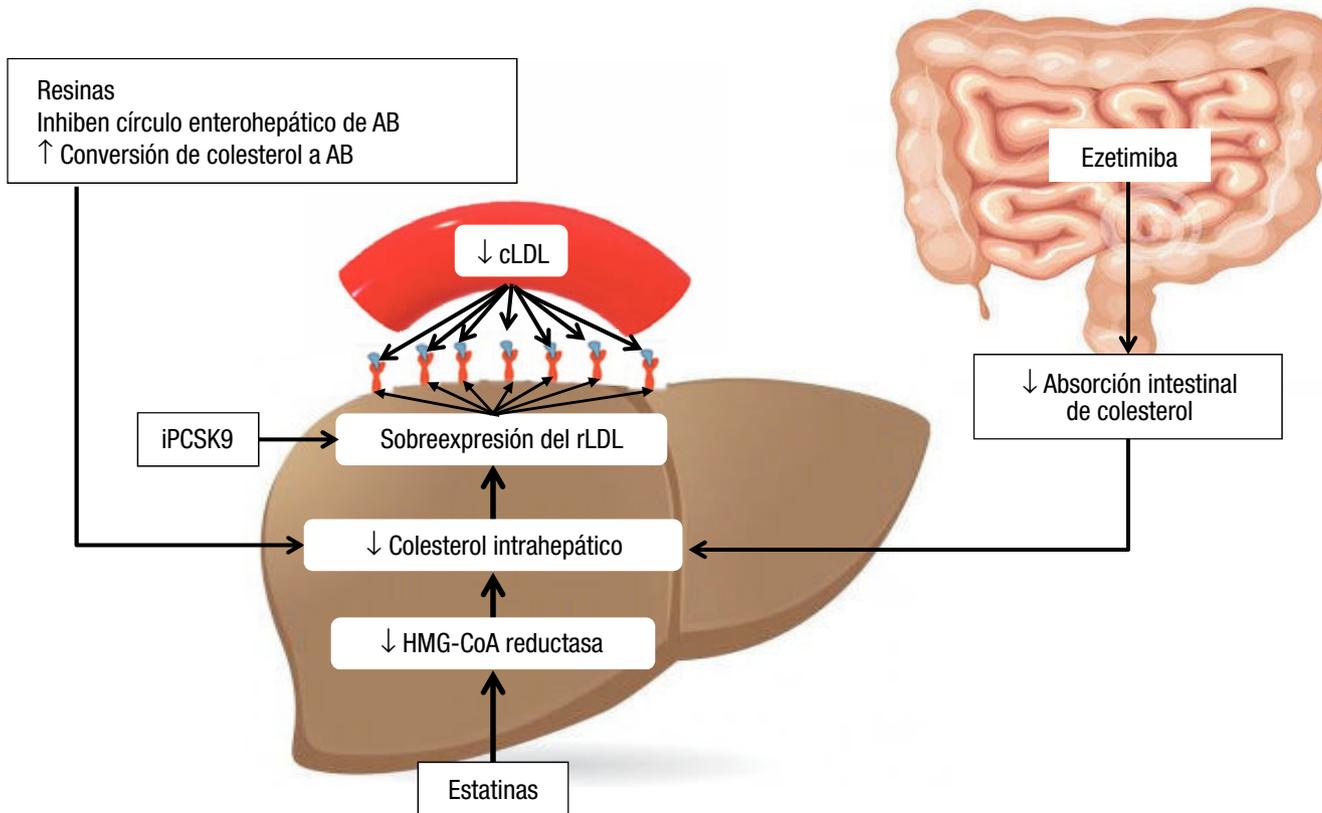


Figura 2. Mecanismos de acción de los principales fármacos hipocolesterolemiantes. AB: ácidos biliares; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; rLDL: receptor de las lipoproteínas de baja densidad.

tamiento farmacológico. Por todo ello, la estrategia terapéutica se centró en el desarrollo de nuevos agentes reductores del cLDL que fueran más efectivos que los disponibles hasta ese momento.

LA ERA DE LAS ESTATINAS

En 1981 se demostró por primera vez que un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (ML-236B, mevastatina) reducía un 29% la concentración plasmática de cLDL en sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota³³, pero no fue hasta 6 años más tarde cuando se aprobó la primera estatina, la lovastatina, para el uso clínico en humanos³⁴. El desarrollo de las estatinas posteriores —simvastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina y pitavastatina— fue rápido y progresivo. Hoy están disponibles todas ellas, excepto la cerivastatina, que fue retirada por el riesgo de rabiomilosis, particularmente cuando se combina con el gemfibrozilo³⁵. Desde entonces las estatinas se han convertido en los fármacos hipolipemiantes más utilizados, con demostrada eficacia cardiovascular en todos los grupos etarios³⁶⁻³⁹, fruto principalmente de su capacidad para frenar la síntesis intracelular de colesterol, aumentar la expresión de los receptores de las partículas LDL y, en consecuencia, incrementar el aclaramiento de dichas partículas lipoproteicas. En comparación con los fármacos previos, las estatinas exhiben una mayor potencia con un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad.

Al revisar los estudios de intervención con estatinas se abordan en primer lugar los realizados en prevención primaria y a continuación los de prevención secundaria, en la que se analizan los que se comparan con placebo (tabla 1), y después los que evalúan la terapia hipolipemiente de alta frente a moderada intensidad, ya sea con estatinas

de alta potencia en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes, principalmente ezetimiba (tabla 2).

Estatinas en prevención primaria

El WOSCOPS²⁶ fue el primer ECA en prevención primaria que evaluó los efectos del tratamiento con 40 mg de pravastatina en 6.595 pacientes de 45-64 años sin antecedentes de IM, con una media basal de cLDL de 192 mg/dl. Después de un seguimiento de casi 5 años, el tratamiento con pravastatina obtuvo una reducción del 31% en el objetivo principal, constituido por IM no mortal y mortalidad coronaria. Este hallazgo se confirmó años más tarde en el estudio MEGA²², en 7.632 pacientes hipercolesterolémicos sin antecedentes de IM o ictus, que halló una reducción del 48% en el IM y del 28% en la mortalidad total en relación con el tratamiento de 1020 mg de pravastatina. Un subanálisis efectuado a los 20 años de seguimiento de los individuos asignados a la rama de pravastatina del WOSCOPS⁴⁵ reveló reducciones del 28% en la mortalidad coronaria, del 25% en la de origen cardiovascular y del 18% en la atribuida a cualquier causa. Por lo tanto, este seguimiento a 20 años puso de relieve el «beneficio legado» del tratamiento con estatinas durante 5 años, con una mayor supervivencia y una reducción sustancial de los eventos cardiovasculares durante un periodo de 20 años, hecho que respalda la adopción de las estrategias de prevención primaria de la ECV.

Por su parte, el AFCAPS/Tex-CAPS²⁷, en 6.605 pacientes con colesterolémias de 221 ± 21 mg/dl y sin ECV, reforzó el papel de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en la prevención primaria. A los 5 años de seguimiento, el tratamiento con 20-40 mg de lovastatina se acompañó de una reducción del 40% en la tasa de IM y del 37% en la de eventos cardiovasculares.

Tabla 1

Principales características de los estudios clínicos controlados y aleatorizados que han comparado el efecto de las estatinas respecto a placebo en prevención secundaria

Estudio (año)	Estatina	Tipo de población (n) Seguimiento clínico	cLDL basal (mg/dl) Cambio absoluto en cLDL frente al comparador al año	Principales resultados
4S ¹⁶ (1994)	Simvastatina 20-40 mg	ECC estable (4.444) 5,4 años	189 68	Mortalidad coronaria, ↓ 42%; revascularización, ↓ 37%; mortalidad total, ↓ 30%; ECVG no mortal, ↓ 34%; ACV mortal y no mortal, ↓ 30%
CARE ^{17,18} (1996)	Pravastatina 40 mg	ECC estable (4.159) 5 años	138 40	Mortalidad coronaria/IM no mortal, ↓ 24%; mortalidad coronaria, ↓ 20%; IM no mortal, ↓ 23%; IM mortal, ↓ 37%; angioplastia, ↓ 27%
LIPID ¹⁹ (1998)	Pravastatina 40 mg	ECC estable (9.014) 6,1 años	150 40	Mortalidad coronaria, ↓ 24%; ACV, ↓ 19%; ECC mortal/IM no mortal, ↓ 24%; IM mortal/no mortal, ↓ 29%
MIRACL ²⁰ (2001)	Atorvastatina 80 mg 24-96 h después del SCA	Angina inestable o IM sin onda Q (3.086) 16 semanas	124 52	Muerte/IM no mortal/parada cardiaca reanimada/isquemia miocárdica sintomática recurrente que requiere hospitalización urgente, ↓ 16%
HPS ²⁸ (2002)	Simvastatina 40 mg	ECV estable ^a (20.536) 5 años	131 50	Mortalidad coronaria/total/ACV, ↓ 25%; revascularización, ↓ 24%; ACV mortal/no mortal, ↓ 25%; IM no mortal, ↓ 38%; mortalidad coronaria, ↓ 18%; mortalidad total, ↓ 13%; tasa de ECVG, ↓ 24%
ALLIANCE ⁴⁰ (2004)	Atorvastatina ^b	ECC estable (2.442) 4,3 años	147 45	Mortalidad coronaria/IM no mortal/parada cardiaca reanimada/revascularización/AI que requiere hospitalización, ↓ 17%; IM no mortal, ↓ 17,9%

ACV: accidente cerebrovascular; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECC: enfermedad cardiaca coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVG: eventos cardiovasculares graves; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo.

^a8.510 (el 41% de los aleatorizados) habían sufrido un infarto de miocardio, 4.876 (24%) refirieron otras formas de enfermedad cardiaca coronaria y 7.150 (35%) no tenían antecedentes de cardiopatía isquémica; de estos, 1.820 referían el antecedente de enfermedad cerebrovascular; 2.701, enfermedad arterial periférica y 3.982, diabetes mellitus.

^bGrupo de atorvastatina: se dosificó para un objetivo de cLDL de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) o una dosis máxima de 80 mg/día.

Tabla 2

Principales características de los estudios clínicos de prevención secundaria que han comparado tratamientos hipocolesterolemiantes de alta frente a baja-moderada intensidad, excluidos los inhibidores de la PCSK9

Estudio (año)	Tratamiento hipolipemiente	Tipo de población (n) Seguimiento clínico	cLDL basal (mg/dl) Cambio absoluto en cLDL frente al comparador al año	Principales resultados
PROVE IT ²¹ (2004)	Atorvastatina 80 mg frente a pravastatina 40 mg	Post-SCA < 10 días (4.162) 2 años	101,3 25	Mortalidad total/IM/AI que requiere hospitalización/revascularización/ACV, ↓ 16%; mortalidad coronaria/IM/revascularización, ↓ 14%; revascularización, ↓ 14%; AI, ↓ 29%
A to Z ⁴¹ (2004)	Simvastatina 40/80 mg frente a placebo/simvastatina 20 mg	Post-SCA (4.497) 2 años	81 12	El objetivo principal no se alcanzó, pero a partir del cuarto mes, ↓ 25% en mortalidad CV/IM no mortal/reingreso por SCA/ACV
TNT ²⁹ (2005)	Atorvastatina 80 frente a 10 mg	ECC estable (10.001) 4,9 años	97 24	Mortalidad coronaria/IM no mortal/parada cardiaca reanimada/ACV mortal o no mortal, ↓ 22%; IM, ↓ 22%; ACV, ↓ 25%
IDEAL ⁴² (2005)	Atorvastatina 80 mg frente a simvastatina 20 mg	ECC estable (8.888) 4,8 años	102 21	ECVG, ↓ 17%; revascularización, ↓ 23%; EAP, ↓ 24%
SEARCH ⁴³ (2010)	Simvastatina 80 frente a 20 mg	ECC estable (12.064) 6,7 años	97 15	Tasa de ECVG, ↓ 6%
IMPROVE-IT ²³ (2014)	Ezetimiba/simvastatina 10/40 mg frente a simvastatina 40 mg	Post-SCA < 10 días (18.144) 6 años	70 16	Mortalidad CV/IM no mortal/AI que requiere hospitalización/revascularización/ACV no mortal, ↓ 6,4%; mortalidad coronaria/IM no mortal/revascularización urgente, ↓ 9%
REAL-CAD ⁴⁴ (2018)	Pitavastatina 1 frente a 4 mg	ECC estable (13.054) 3,9 años	87,7 11,1	Mortalidad cardiovascular/IM no mortal/ACV isquémico no mortal/AI que requiere hospitalización urgente, ↓ 19%

AI: angina inestable; ACV: accidente cerebrovascular; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EAP: enfermedad arterial periférica; ECC: enfermedad cardiaca coronaria; ECVG: eventos cardiovasculares graves; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo.

*Mediana.

El grupo con hipolipemiente del ASCOT-LLA⁴⁶ aleatorizó a 10.305 pacientes hipertensos con al menos otros 3 factores de riesgo a 10 mg de atorvastatina o placebo. El estudio se detuvo anticipadamente a los 3,3 años al comprobarse una reducción del 36% en la ECC mortal y en

IM no mortal, y del 27% en el ictus mortal y no mortal en el grupo de atorvastatina. Es de destacar que, además de los beneficios vasculares descritos, el seguimiento a 11 años del ASCOT-LLA⁴⁷ mostró una reducción en la mortalidad por todas las causas. De modo similar, en

el CARDS⁴⁸ en población diabética con al menos 1 factor de riesgo, la atorvastatina a dosis bajas fue segura y capaz de reducir los eventos cardiovasculares, ictus inclusive.

El efecto beneficioso de las estatinas en prevención primaria también se valoró en el JUPITER³⁰, que incluyó a 17.802 individuos con bajo/moderado riesgo cardiovascular sin dislipemia, pero con concentraciones elevadas de proteína C reactiva de alta sensibilidad. El estudio se suspendió precozmente a los casi 2 años de seguimiento, al constatar que el tratamiento con rosuvastatina conllevó reducciones del 54% en la tasa de IM, del 51% en la de ictus y del 20% en la mortalidad total.

Más recientemente, los datos aportados por el estudio HOPE-3³¹ también avalan la efectividad del tratamiento con estatinas en la prevención primaria. Así, en pacientes con un riesgo cardiovascular intermedio y cLDL medio de 128 mg/dl, se reportó una reducción del riesgo relativo de eventos cardiovasculares del 24% con 10 mg de rosuvastatina. En cambio, el tratamiento antihipertensivo con candesartán e hidroclorotiazida no consiguió disminuir el riesgo cardiovascular en el mismo estudio.

Estatinas en prevención secundaria

Estatina frente a placebo

Los primeros ECA en prevención secundaria mostraron que tanto la simvastatina como la pravastatina eran netamente superiores al placebo^{26,40}. En este sentido, los resultados del 4S¹⁶ tuvieron una rápida traslación clínica, dados los beneficios cardiovasculares y la seguridad del tratamiento con simvastatina a largo plazo. Por primera vez, además de la disminución de los eventos cardiovasculares, se registró una reducción significativa de la mortalidad total. Seguidamente, el estudio LIPID¹⁹ reforzó el concepto de que las estatinas reducen de manera segura los eventos coronarios y mejoran la supervivencia de los pacientes con IM y angina inestable en una amplia gama de colesterolemias. Además, estos efectos se mantuvieron durante los 10 años de un seguimiento prolongado⁴⁹. Por lo tanto, ambos estudios, el 4S y el LIPID, mostraron de manera convincente que la reducción del cLDL con estatinas previene eventos coronarios y salva vidas entre los varones menores de 70 años con ECC. No sería justo dejar de mencionar la improbabilidad de que hoy pudieran reproducirse estos resultados, con una reducción en la mortalidad por todas las causas del 28,9% en el 4S y del 21,5% en el LIPID, ya que los pacientes reclutados en dichos estudios nunca habían tomado estatinas y la utilización de otras estrategias, como tratamientos antiagregantes y antihipertensivos, fue subóptima. A continuación, los estudios CARE^{17,18} con pravastatina y ALLIANCE⁴⁰ con atorvastatina también constataron beneficios cardiovasculares en términos de reducción de los eventos coronarios, pero la mortalidad total no se vio afectada.

En 2002, el HPS²⁸ reveló que la reducción del riesgo es independiente de la concentración basal de cLDL, lo que indica que el riesgo cardiovascular, y no el cLDL, debería ser el factor determinante de la elección del tratamiento. Además, la mortalidad por todas las causas se redujo significativamente debido a una disminución altamente significativa del 18% en la mortalidad coronaria, una reducción marginalmente significativa en otras muertes vasculares y una reducción no significativa en las de causa no vascular. Sin embargo, no había beneficio en la mortalidad total tras una media de seguimiento de 11 años en el HPS⁵⁰.

Todos los ECA anteriores habían excluido a los pacientes con antecedentes de IM en los 4 a 6 meses previos. El MIRACL²⁰ fue el primer estudio que demostró que las estatinas a dosis altas, en concreto atorvastatina 80 mg, reduce los eventos cardiovasculares comparado con placebo cuando se inician en el momento del diagnóstico del síndrome coronario agudo.

Estudios clínicos que comparan reducciones del cLDL más y menos intensas

Una vez consolidada la eficacia del tratamiento con estatinas en comparación con el placebo, el diseño de los estudios clínicos en prevención secundaria se modificó para contrastar el tratamiento con estatinas de alta frente a baja/moderada intensidad (tabla 2). En los grupos de régimen intensivo de estatinas, se analizaron los efectos de atorvastatina 80 mg (PROVE-IT²¹, TNT²⁹ e IDEAL⁴²) o simvastatina 80 mg (A a Z³² y SEARCH³⁵) o pitavastatina 4 mg en pacientes japoneses (REAL-CAD⁴⁴). Estos estudios concluyeron que una mayor reducción de las cifras de cLDL en pacientes con alto/muy alto riesgo proporcionaba beneficios adicionales y de alguna forma fueron los responsables de la teoría de que, cuando se trata el cLDL en esta población específica, cuanto más bajo, mejor. Hay que subrayar que, en los ECA que compararon el tratamiento más frente a menos intensivo con estatinas, se consiguió una reducción absoluta del cLDL ≤ 25 mg/dl, mientras que los ECA que compararon estatinas frente a placebo se alcanzó una reducción del cLDL ≥ 40 mg/dl (tablas 1 y 2).

Por lo que hace referencia a los tratamientos de combinación con estatina, la ezetimiba, inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, es el agente farmacológico de segunda línea recomendado por la mayoría de las guías clínicas para la reducción del cLDL y la prevención de la ECV, cuando la dosis máxima tolerada de la estatina en monoterapia es insuficiente para alcanzar el objetivo terapéutico según el nivel de riesgo del individuo⁵¹.

El SHARP⁵², que comparó una estatina más ezetimiba con placebo en una población con enfermedad renal crónica, mostró que la magnitud de la reducción relativa de eventos cardiovasculares con estatina más ezetimiba concordaba con la reducción absoluta del cLDL según el metanálisis del CTTC³⁷. Posteriormente, el IMPROVE-IT²³ incluyó a 18.144 pacientes con un síndrome coronario agudo para recibir simvastatina y ezetimiba o simvastatina. La adición de ezetimiba redujo el cLDL aproximadamente un 24% y resultó en una reducción significativa del 6% en el objetivo principal compuesto por muerte cardiovascular, IM no mortal, angina inestable que requiere rehospitalización, revascularización coronaria (al menos 30 días después de la aleatorización) o ictus no mortal. Este estudio señaló por primera vez en la era de las estatinas que una reducción adicional del cLDL (16 mg/dl) inducida por un fármaco hipolipemiante diferente de una estatina conllevó reducciones adicionales en ECV; sin embargo, no se detectó ningún impacto en la mortalidad. Finalmente, los ECA más recientes con los inhibidores de la PCSK9 han proporcionado evidencia complementaria^{24,32}. En definitiva, los sucesivos metanálisis del CTTC han mostrado de forma fehaciente que la reducción del riesgo de ECV asociado con el tratamiento con estatinas está arbitrado por el descenso absoluto de las concentraciones de cLDL³⁶⁻³⁹. Pero, además la reducción del cLDL por otros hipolipemiantes como la ezetimiba o los inhibidores de la PCSK9, o incluso por medios no farmacológicos como la dieta o la cirugía de *bypass* ileal, implican igual reducción del riesgo por unidad de colesterol disminuida⁵³.

En general, todos estos estudios reafirman que la reducción adicional de las cifras de cLDL en pacientes con alto riesgo ofrece beneficios añadidos en términos de reducción de eventos cardiovasculares. En este sentido, el objetivo terapéutico recomendado por la guía conjunta de la Sociedad Europea de Cardiología y la *European Atherosclerosis Society* de 2019⁵¹ para el control de la dislipemia en pacientes con muy alto riesgo es un cLDL < 55 mg/dl y una reducción $\geq 50\%$ con respecto al cLDL basal, apoyándose en las evidencias de los estudios IMPROVE-IT²³, FOURIER²⁴ y ODYSSEY OUTCOMES³².

CONCLUSIONES

En los últimos 60 años se han realizado gran número de ECA de intervención hipolipemiante que han supuesto un progreso sustancial y continuo en la prevención de la ECV. La niacina y los fibratos redujeron

ron los eventos vasculares graves en los primeros ensayos clínicos, pero los más recientes diseñados en el marco del tratamiento con estatinas no lograron reducciones significativas en sus objetivos cardiovasculares principales. Por lo que respecta a los secuestradores de ácidos biliares, desde que el *Lipid Research Clinics Program* mostró un beneficio cardiovascular proporcional al grado de reducción del cLDL, no se ha proporcionado más evidencia clínica. El descubrimiento de las estatinas fue el producto de la investigación dirigida a encontrar compuestos naturales con capacidad para inhibir la biosíntesis de colesterol. Las estatinas se han demostrado seguras y eficaces en la reducción del cLDL y el riesgo cardiovascular durante 4 décadas de intensa investigación. Cabe destacar que en todos los ECA realizados no se ha señalado un límite inferior de concentración de cLDL a partir del cual no se obtienen beneficios cardiovasculares adicionales. En esta última etapa en la que se han alcanzado concentraciones de cLDL realmente bajas en los estudios de intervención, junto con las estatinas, los nuevos fármacos hipolipemiantes como la ezetimiba y los inhibidores de la PCSK9 han tenido una aportación decisiva.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Pedro-Botet declara haber recibido honorarios de consultoría de Amgen, Mylan y Sanofi, y el pago de conferencias de Amgen, AstraZeneca, Esteve, Ferrer, MSD, Mylan y Sanofi, actividades no relacionadas con el presente estudio. E. Climent y D. Benaiges declaran no tener ningún conflicto de intereses.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;ehz962.
3. Gofman JW, Jones HB, Lindgren FT, Lyon TP, Elliott HA, Strisower B. Blood lipids and human atherosclerosis. *Circulation*. 1950;2:161-178.
4. Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med*. 1951;11:480-493.
5. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
6. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the committee of principal investigators. *Br Heart J*. 1978;40:1069-1118.
7. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231:360-381.
8. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-1884.
9. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD009753.
10. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245-1255.
11. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267.
12. The HPS-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-212.
13. Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD009744.
14. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-364.
15. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-374.
16. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events and myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1009.
19. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.
20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-1718.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
22. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al.; MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1155-1163.
23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
25. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-1245.
26. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-1307.
27. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-1622.
28. Simes J, Furberg CD, Braunwald E, et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. The Prospective Pravastatin Pooling project. *Eur Heart J*. 2002;23:207-215.
29. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-1435.
30. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
31. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al.; HOPE-3 investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021-2031.
32. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.
33. Mabuchi H, Haba T, Tatami R, et al. Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1981;305:478-482.
34. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161:161-172.
35. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2:205-207.
36. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.
37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, 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; 376:1670-1681.
38. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson 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;380:581-590.
39. Collaboration Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-415.
40. Koren MJ, Hunninghake DB, ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1772-1779.

41. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, 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;292:1307-1316.
42. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al.; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) study group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-2445.
43. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1658-1669.
44. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation*. 2018;137:1997-2009.
45. 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;133:1073-1080.
46. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-1158.
47. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR, ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J*. 2011;32:2525-2532.
48. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696.
49. Hague WE, Simes J, Kirby A, et al.; LIPID study investigators. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in patients with coronary heart disease: 16 years of follow-up of the LIPID study. *Circulation*. 2016;133:1851-1860.
50. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2013-2020.
51. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
52. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-2192.
53. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1289.