

Revisión del tratamiento con hipolipemiantes

Novedades en la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología en dislipemias: el peso de la evidencia

Carlos Escobar^{a,*} y Vivencio Barrios^b^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Palabras clave:

cLDL
Guías
Lípidos
Estatinas
Ezetimiba
iPCSK9

RESUMEN

Desde 2016 se han publicado importantes ensayos clínicos, como los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES, así como otro tipo de estudios clínicos, que han llevado a la actualización de la guía de práctica clínica para el paciente con dislipemia, publicada en 2019. Además de mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular incluyendo pruebas de imagen cardiovascular no invasivas, como el calcio coronario, la ecografía carotídea o femoral y la angiografía mediante tomografía computarizada, así como marcadores biológicos, principalmente la lipoproteína (a), las principales novedades son los objetivos terapéuticos de cLDL mucho más estrictos, y las nuevas recomendaciones sobre ezetimiba y los inhibidores del PCSK9, añadidos a las estatinas, que han pasado a ser recomendación de clase I. Por otra parte, el consenso de la Sociedad Española de Cardiología para mejorar el control lipídico en prevención secundaria permite de una manera práctica y sencilla la optimización del tratamiento hipolipemiente.

New recommendations in the European Society of Cardiology's clinical practice guidelines on dyslipidemia: the weight of evidence

ABSTRACT

The publication of pivotal clinical trials, such as the FOURIER and ODYSSEY OUTCOMES trials, and of other types of clinical study since 2016 has resulted in changes in the clinical practice guidelines for patients with dyslipidemias, which were updated in 2019. Cardiovascular risk stratification has been improved by the use of: (i) noninvasive cardiovascular imaging, involving for example the coronary calcium score, carotid or femoral artery ultrasonography, and coronary CT angiography; and (ii) biomarkers, particularly lipoprotein(a). However, the principle novelties were much stricter low-density lipoprotein cholesterol treatment targets and new recommendations on ezetimibe and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, added to statins, which have now become class-I treatment recommendations. Furthermore, the Spanish Society of Cardiology's consensus on improving lipid control in secondary prevention provides a simple and practical way of optimizing lipid-lowering therapy.

Keywords:

LDL cholesterol
Guidelines
Lipids
Statins
Ezetimibe
PCSK9 inhibitors

INTRODUCCIÓN

En el seno del congreso de la Sociedad Europea de Cardiología celebrado en París en 2019, se presentó la última guía sobre el tratamiento del paciente con dislipemia. Se presentó de manera conjunta por la Sociedad Europea de Cardiología y la *European Atherosclerosis Society*¹, y supone una actualización de la publicada en 2016². Esta guía ha traído importantes novedades, basadas no solo en la publicación de importantes ensayos clínicos, sino también de otro tipo de estudios.

Estratificación del riesgo cardiovascular

En todo paciente con dislipemia, es imprescindible estratificar el riesgo cardiovascular, ya que en función de este se establecerán los objetivos terapéuticos y, lógicamente, la intensidad del tratamiento hipolipemiente (tabla 1)¹. La guía recomienda el cribado de los factores de riesgo, incluyendo el perfil lipídico de los varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 o posmenopáusicas. Para la estratificación del riesgo cardiovascular, se recomienda emplear las tablas SCORE, que miden el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular mortal³. Las tablas SCORE están calibradas para países con alto y bajo riesgo cardiovascular y se han actualizado en la última guía. En las tablas SCORE se consideran la edad (40-70 años), el sexo, el hábito tabáquico, la presión arterial sistólica y el colesterol total¹. Estas tablas también están ajustadas por el colesterol unido a lipo-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: escobar_cervantes_carlos@hotmail.com (C. Escobar).

Abreviaturas

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

proteínas de alta densidad (cHDL), si bien hay que considerar que este es un factor protector solo hasta 90 mg/dl⁴. Con respecto a la edad, el punto de corte se sube hasta los 70 años¹. Además, para estratificar adecuadamente el riesgo cardiovascular, es necesario considerar diversos factores modificadores clínicos y sociales que aumentan el riesgo, como la obesidad/sobrepeso, la inactividad física, la enfermedad cardiovascular prematura, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la fibrilación auricular, el tratamiento del VIH, el hígado graso, etc.¹.

Otro de los aspectos relevantes de la guía es las recomendaciones sobre la utilización de pruebas de imagen cardiovascular no invasivas, como el calcio coronario, la ecografía carotídea o femoral y la angiografía mediante tomografía computarizada, así como marcadores biológicos, principalmente la lipoproteína (a), que permiten reclasificar al alza a sujetos con un riesgo cardiovascular bajo o intermedio⁵⁻⁸. De hecho, se estima que un sujeto con cifras de lipoproteína (a) > 180 mg/dl tiene un riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica equivalente al de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota⁹.

Por otra parte, se recomienda la evaluación del colesterol no HDL para la determinación del riesgo cardiovascular, especialmente en los sujetos con concentraciones de triglicéridos aumentadas, diabetes o obesidad o cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) muy bajas, así como el análisis de apolipoproteína B, particularmente en pacientes con hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o cLDL muy bajo.

En cuanto al riesgo cardiovascular, se mantienen las 4 categorías de riesgo de la guía de 2016 (bajo, moderado, alto y muy alto), pero no incluye la categoría de riesgo extremo, como lo hacen la guía de los

endocrinólogos clínicos estadounidenses y el consenso de la Sociedad Española de Cardiología, si bien el objetivo de cLDL es el mismo^{10,11}. Una de las novedades más relevantes de la última guía de dislipemia es la mejor categorización del paciente diabético y la inclusión de la hipercolesterolemia familiar. Así, los pacientes diabéticos quedarían divididos en 3 categorías¹:

- Riesgo cardiovascular muy elevado: diabetes con daño en órganos diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía) o al menos 3 factores de riesgo mayores, o establecimiento precoz de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) de larga duración (> 20 años).
- Riesgo cardiovascular elevado: pacientes con diabetes sin daño en órganos diana, pero con una duración de la DM ≥ 10 años u otro factor de riesgo adicional.
- Riesgo cardiovascular moderado: pacientes diabéticos jóvenes (DM1, < 35 años; DM2, < 50 años) con una duración de la DM < 10 años, sin otros factores de riesgo.

Objetivos terapéuticos

El objetivo principal del tratamiento en el paciente con dislipemia es la reducción del cLDL hasta los valores recomendados. Aunque la mayoría de los ensayos clínicos no tenían un objetivo concreto de cLDL, sino que valoraban un tratamiento frente a otro, diversos meta-análisis han confirmado la asociación entre la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la reducción del cLDL con el tratamiento hipolipemiente, de modo que, a mayor reducción, mayor beneficio cardiovascular^{12,13}. Es importante destacar que no se ha descrito un umbral por debajo del cual la reducción del cLDL comience a ser perjudicial; dicho de otra manera, no hay curva en J¹.

A raíz de la publicación de varios estudios, se han modificado los objetivos terapéuticos, que son más estrictos que los recomendados en la guía de 2016 (tabla 2)^{1,2}.

Así, para los pacientes con muy alto riesgo cardiovascular, el objetivo actual de cLDL es < 55 mg/dl y una reducción ≥ 50% con respecto a los valores basales. Para los pacientes con enfermedad cardio-

Tabla 1

Comparación de la estratificación del riesgo cardiovascular entre las guías europeas de dislipemia de 2016 y 2019

Riesgo CV	2016	2019
Muy elevado	ECV clínica (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, aneurisma aórtico, enfermedad arterial periférica) o documentada por imagen (presencia de placa significativa en la coronariografía o en ecografía carotídea)	ECVA documentada por clínica (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica) o por imagen (placa significativa en coronariografía o al menos 2 arterias epicárdicas mayores con estenosis > 50% en TC o en ecografía carotídea)
	DM con daño en órganos diana (proteinuria) o 1 factor de riesgo mayor (tabaquismo, hipercolesterolemia importante, hipertensión significativa)	DM con daño en órganos diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía) o al menos 3 factores de riesgo mayores o establecimiento precoz de DM1 de larga duración (> 20 años)
	Enfermedad renal crónica grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m ²)	Enfermedad renal crónica grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m ²)
	SCORE ≥ 10%	SCORE ≥ 10%
Elevado		Hipercolesterolemia familiar con ECVA u otro factor de riesgo mayor
	Factores de riesgo aislados muy elevados (colesterol > 310 mg/dl; presión arterial ≥ 180/110 mmHg)	Factores de riesgo aislados muy elevados (colesterol total > 310 mg/dl; cLDL > 190 mg/dl; presión arterial ≥ 180/110 mmHg)
	La mayoría de los sujetos con DM (excepto jóvenes con DM1 sin factores de riesgo mayores, que pueden tener un riesgo bajo o moderado)	Pacientes con DM sin daño en órganos diana, pero con una duración de la DM ≥ 10 años u otro factor de riesgo adicional
	Enfermedad renal crónica moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m ²)	Enfermedad renal crónica moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m ²)
Moderado	SCORE ≥ 5-10%	SCORE ≥ 5-10%
		Hipercolesterolemia familiar sin otros factores de riesgo mayor
	SCORE ≥ 1-5%	SCORE ≥ 1-5%
		Pacientes diabéticos jóvenes (DM1, < 35 años; DM2, < 50 años) con una duración de la DM < 10 años, sin otros factores de riesgo
Bajo	SCORE < 1%	SCORE < 1%

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Tabla elaborada con datos de Mach et al.¹ y Catapano et al.².

Tabla 2

Comparación objetivos terapéuticos de cLDL de las guías europeas de dislipemia de 2016 y 2019

2016			2019	
Riesgo CV	Objetivo	Recomendación/evidencia	Objetivo	Recomendación/evidencia
Muy elevado	< 70 mg/dl o una reducción $\geq$ 50% cuando el cLDL basal sea 70-135 mg/dl	I B	< 55 g/dl y reducción $\geq$ 50% < 40 mg/dl*	I A (prevención secundaria) I C (prevención primaria sin HF) IIa C (prevención primaria con HF) IIb B
Elevado	< 100 mg/dl o una reducción $\geq$ 50% cuando el cLDL basal sea 100-200 mg/dl	I B	< 70 g/dl y reducción $\geq$ 50%	I A
Moderado	< 115 g/dl	IIa C	< 100 mg/dl	IIa A
Bajo	< 115 g/dl	IIa C	< 116 mg/dl	IIb A

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

*Para pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que presentan un segundo evento cardiovascular (en el mismo u otro territorio) en los 2 años siguientes.

Tabla elaborada con datos de Mach et al.¹ y Catapano et al.²

vascular aterosclerótica que sufran un segundo evento (en el mismo u otro territorio vascular) en los 2 años siguientes, se podría considerar un objetivo < 40 mg/dl¹. Las recomendaciones de las guías clínicas sobre los objetivos de control del cLDL para los pacientes con muy alto riesgo cardiovascular en prevención primaria provienen de los resultados de varios metanálisis que muestran que, a mayor reducción del cLDL, mayor beneficio cardiovascular¹³⁻¹⁵.

Además de los resultados de distintos metanálisis, 3 grandes ensayos clínicos (IMPROVE-IT, FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES) refrendan esta recomendación en prevención secundaria¹⁶⁻¹⁸.

Así, en el estudio IMPROVE-IT se incluyó a 18.144 pacientes hospitalizados por un síndrome coronario agudo en los 10 días previos y con el cLDL entre 50 y 100 mg/dl si tomaban tratamiento hipolipemiente o entre 50 y 125 mg/dl en caso contrario. Se aleatorizó a los pacientes a la combinación de simvastatina + ezetimiba 40+10 mg o simvastatina 40 mg en monoterapia. La reducción de cLDL con la combinación fue mayor que con la monoterapia a lo largo del estudio (53,7 frente a 69,5 mg/dl; $p < 0,001$). En cuanto a los eventos, tras una mediana de seguimiento de 6 años, hubo una reducción significativa de la variable primaria del estudio (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, angina inestable que requiere rehospitalización, revascularización coronaria tras 30 días desde la aleatorización o ictus no mortal) con la combinación frente a la monoterapia (*hazard ratio* [HR] = 0,936; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,89-0,99; $p = 0,016$), sin un aumento de los efectos secundarios¹⁶. De los pacientes que alcanzaron cifras de cLDL < 30 mg/dl, el 85% estaba asignado a simvastatina + ezetimiba. En comparación con los pacientes con cLDL $\geq$ 70 mg/dl, aquellos con cLDL < 30 mg/dl sufrieron menos eventos cardiovasculares (HR ajustada = 0,79; IC95%, 0,69-0,91; $p = 0,001$)¹⁹.

En el estudio FOURIER se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y cLDL $\geq$ 70 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas. A las 48 semanas, la reducción del cLDL con evolocumab en comparación con placebo fue del 59%. Tras una mediana de seguimiento de 2,2 años, el evolocumab redujo significativamente en un 15% la variable primaria de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria, y el riesgo de eventos adversos cardíacos mayores (MACE) en un 20%¹⁷. En un subanálisis del estudio FOURIER, se observó que incluso con cifras de cLDL < 10 mg/dl se obtenía beneficio cardiovascular²⁰. Asimismo, en el estudio FOURIER se observó que en los sujetos con infarto reciente (< 2 frente a $\geq$ 2 años), mayor número de infartos previos ($\geq$ 2 frente a 1), enfermedad coronaria multivaso residual o enfermedad arterial periférica, que son pacientes con un mayor riesgo de nuevos eventos cardiovasculares, el beneficio del tratamiento con evolocumab fue mayor^{21,22}.

En el estudio ODYSSEY OUTCOMES se incluyó a pacientes con un síndrome coronario agudo 1-12 meses antes de la inclusión, cLDL $\geq$ 70 mg/dl, colesterol no HDL $\geq$ 100 mg/dl o la apolipoproteína B $\geq$ 80 mg/dl

a pesar del tratamiento con estatinas de alta intensidad o a la dosis máxima tolerada. Tras una mediana de seguimiento de 2,8 años, el tratamiento con alirocumab se asoció con una reducción significativa del 15% en la variable primaria del estudio compuesta por muerte por cardiopatía isquémica, infarto de miocardio no mortal, ictus mortal y no mortal o angina inestable que no requiere hospitalización, junto con una menor mortalidad¹⁸. El alirocumab no solo reduce el riesgo de un primer evento cardiovascular, sino también el de las recurrencias posteriores²³. El alirocumab también reduce las hospitalizaciones y aumenta los días de vida y fuera del hospital²⁴.

En el resto de los casos (bajo, moderado y alto riesgo cardiovascular), los autores de la guía basan sus recomendaciones en el análisis de revisiones sistemáticas y metanálisis, con diferentes grados de recomendación¹³⁻¹⁵. Además, a diferencia de la de 2016, en la última guía de dislipemia se diferencian los objetivos terapéuticos de cLDL para pacientes con riesgo cardiovascular bajo y moderado^{1,2}.

Aunque el objetivo primario del tratamiento del paciente con dislipemia es el cLDL, como objetivos secundarios se han definido el colesterol no HDL y la apoB, que podrían ayudar en el tratamiento del paciente con dislipemia²⁵:

- Muy alto riesgo cardiovascular: colesterol no HDL < 85 mg/dl, apoB < 65 mg/dl.
- Alto riesgo cardiovascular: colesterol no HDL < 100 mg/dl, apoB < 80 mg/dl.
- Moderado riesgo cardiovascular: colesterol no HDL < 130 mg/dl, apoB < 100 mg/dl.

Tratamientos hipolipemiantes

Ante todo paciente con dislipemia, es necesario fomentar los estilos de vida saludables. El estudio PREDIMED demostró que la dieta mediterránea, suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces, es eficaz para reducir los eventos cardiovasculares²⁶. Es importante evitar el consumo de grasas trans y reducir el consumo de grasas saturadas¹. Los nutraceuticos pueden ayudar a controlar el colesterol, sobre todo en los pacientes con un riesgo cardiovascular bajo, si bien hay que considerar que no todos son iguales, no todos tienen igual nivel de evidencia y existen diferencias entre las distintas combinaciones de nutraceuticos²⁷.

Las estatinas se consideran el tratamiento hipolipemiente de base. Existen múltiples ensayos clínicos que han demostrado que la reducción de cLDL con las estatinas mejora el pronóstico cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria¹³⁻¹⁵. Se recomiendan a las dosis máximas toleradas para conseguir los objetivos terapéuticos. Según la guía, la elección entre las diferentes estatinas se basará en su capacidad para reducir el cLDL para conseguir los objetivos recomendados. En cuanto a la ezetimiba, el estudio IMPROVE-IT demostró que

Tabla 3

Comparación de las recomendaciones sobre tratamiento hipolipemiante de las guías europeas de dislipemia de 2016 y 2019

2016			2019		
	Recomendación	Clase/evidencia	Recomendación	Clase/evidencia	
Estatinas	A las dosis máximas toleradas para conseguir los objetivos terapéuticos	I A	A las dosis máximas toleradas para conseguir los objetivos terapéuticos	I A	
Ezetimiba	Si no se consiguen los objetivos con estatinas, se debe considerar la combinación con ezetimiba	IIa B	Si no se consiguen los objetivos con las dosis máximas toleradas de estatinas, combinar con ezetimiba	I B	
Inhibidores de la PCSK9	Para los pacientes con muy alto riesgo y cLDL que sigue elevado a pesar del tratamiento con estatinas y ezetimiba, se puede considerar un inhibidor de la PCSK9	IIb C	En prevención secundaria, si no se consiguen los objetivos con estatinas y ezetimiba, se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9	I A	
			Pacientes con HF de muy alto riesgo (sin ECVA u otro factor de riesgo mayor), que no logran los objetivos con estatinas y ezetimiba, se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9	I C	
			En prevención primaria, para pacientes con muy alto riesgo pero sin HF que no logran los objetivos con estatinas y ezetimiba, puede considerarse añadir un inhibidor de la PCSK9	IIb C	

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

*Para pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que presentan un segundo evento cardiovascular (en el mismo u otro territorio) en los 2 años siguientes.

Tabla elaborada con datos de Mach et al.¹ y Catapano et al.².

combinada con estatinas reduce los eventos cardiovasculares¹⁶. La guía recomienda la combinación con estatinas cuando con estas no se consigan los objetivos de control o en su lugar cuando haya intolerancia a las estatinas. Tanto el estudio FOURIER, como el ODYSSEY OUTCOMES demostraron en pacientes de alto riesgo que, añadido al tratamiento hipolipemiante oral, los inhibidores del PCSK9 (iPCSK9) producen reducciones importantes y persistentes del cLDL y una disminución significativa de los eventos cardiovasculares^{17,18}. A diferencia de la de 2016, en la que tenían un nivel de recomendación IIb, en la nueva el tratamiento con iPCSK9 tiene un nivel de recomendación I tanto en prevención secundaria como en sujetos con hipercolesterolemia familiar cuando no se consigan los objetivos terapéuticos a pesar del tratamiento con estatinas y ezetimiba (tabla 3)¹². En España, los iPCSK9 solo están financiados para pacientes en prevención secundaria o con hipercolesterolemia familiar y cLDL > 100 mg/dl a pesar del tratamiento hipolipemiante oral^{28,29}. Sin embargo, esto deja una zona gris de pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento con iPCSK9 pero que actualmente no lo tienen financiado, algo que es necesario cambiar.

En general, la guía de 2019 continúa proponiendo un tratamiento hipolipemiante escalonado. Es decir, comenzar con estatinas y, si no se consigue un adecuado control, añadir ezetimiba, y si tampoco se consigue, añadir iPCSK9. En los pacientes que han tenido un síndrome coronario agudo, habrá que reevaluar el efecto en el cLDL cada 4-6 semanas y en el resto de los casos, cada 8 ± 4 semanas¹. Como se ve más adelante, la Sociedad Española de Cardiología ha propuesto una serie de algoritmos, en los que en ocasiones es recomendable comenzar con la terapia combinada directamente para lograr lo antes posible los objetivos de control del cLDL¹¹.

El beneficio de la reducción de cLDL ocurre en todas las edades, incluida la población anciana. Por ejemplo, en el estudio IMPROVE-IT, en la población de edad ≥ 75 años, la reducción de la variable primaria del tratamiento combinado frente a la monoterapia fue del 20% (HR = 0,80; IC95%, 0,70-0,90)³⁰, cuando el beneficio en la población global del estudio no alcanzó el 7%¹⁶. Así, la guía recomienda que en prevención secundaria el tratamiento hipolipemiante debería ser independiente de la edad, y para los sujetos de 75 o más años en prevención primaria, el tratamiento con estatinas se prescriba en función del riesgo cardiovascular, mientras que se puede considerar el tratamiento con estatinas para los mayores de 75 años con riesgo cardiovascular alto o muy alto³¹. Ahora bien, el tratamiento con estatinas de los pacientes ancianos se debe iniciar a dosis bajas si hay insuficiencia

renal o riesgo de interacciones farmacológicas y luego escalar la dosis hasta conseguir los objetivos terapéuticos¹.

Consenso de la Sociedad Española de Cardiología

En febrero de 2020 se publicó en *Revista Española de Cardiología* un documento de consenso para mejorar el control lipídico en prevención secundaria¹¹. A diferencia de la guía europea de dislipemia de 2019, en este consenso se define la categoría de riesgo cardiovascular extremo, con un objetivo terapéutico de cLDL < 55 mg/dl, que incluiría a los pacientes en prevención secundaria que además presenten al menos una de las siguientes características:

- Diabetes mellitus.
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedad vascular aterosclerótica en otro lecho vascular.
- Al menos 2 infartos de miocardio previos.
- Infarto de miocardio en los 2 años previos.
- Afección de al menos 2 vasos coronarios.
- Cirugía de revascularización coronaria previa.
- Síndrome coronario agudo en paciente joven (varón menor de 55 años, mujer menor de 65).
- Progresión de la enfermedad cardiovascular pese a estar en objetivos.
- Hipercolesterolemia familiar.
- Lipoproteína (a) elevada.

Tabla 4

Eficacia terapéutica del tratamiento hipolipemiante para reducir el cLDL

Intensidad de la reducción del cLDL	Alternativas terapéuticas
Reducción extrema (76-85%)	Inhibidores de la PCSK9 (añadidos al tratamiento hipolipemiante de base)
Reducción muy importante (60-75%)	Estatinas potentes + ezetimiba
Reducción importante (50-59%)	Estatinas de alta potencia Estatinas de potencia intermedia + ezetimiba
Reducción moderada (30-49%)	Estatinas de potencia intermedia Estatinas de baja potencia + ezetimiba

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla elaborada con datos de Escobar et al.¹¹.

Tabla 5

Indicaciones para los inhibidores de la PCSK9 en prevención secundaria según el consenso de la Sociedad Española de Cardiología

Contexto agudo (primer año tras síndrome coronario agudo) o crónico de riesgo cardiovascular extremo (objetivo < 55 mg/dl)		
Contexto clínico	Tratamiento hipolipemiante de inicio	Tras 4-6 semanas, si no se controla
cLDL 55-100 mg/dL con dosis máxima tolerada de estatina	Estatinas de alta potencia + ezetimiba	Añadir inhibidores de la PCSK9
cLDL > 100 mg/dl con dosis máxima tolerada de estatina ^a		
cLDL > 100 mg/dl con dosis no máxima tolerada de estatina		
cLDL > 100 mg/dl sin estatina previa		
cLDL > 100 mg/dl con dosis máxima tolerada de estatina ^b	Añadir inhibidores de la PCSK9 al tratamiento hipolipemiante oral	
Contexto crónico de riesgo cardiovascular no extremo ni muy elevado (objetivo < 70 mg/dl)		
Contexto clínico	Tratamiento hipolipemiante de inicio	Tras 4-8 semanas si no se controla
cLDL 70-100 mg/dl con dosis máxima tolerada de estatina	Estatinas de alta potencia + ezetimiba	Añadir inhibidores de la PCSK9
cLDL > 100 mg/dl con dosis máxima tolerada de estatina ^a		
cLDL > 130 mg/dl con dosis no máxima tolerada de estatina		
cLDL > 130 mg/dl sin estatina previa		
cLDL > 100 mg/dl con dosis máxima tolerada de estatina ^b	Añadir inhibidores de la PCSK9 al tratamiento hipolipemiante oral	

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

^aSi se estima que al añadir ezetimiba se va a lograr los objetivos de cLDL.^bSi se estima que al añadir ezetimiba no se va a lograr los objetivos de cLDL.Tabla elaborada con datos de Escobar et al.¹¹.

Si el paciente no presentase ninguna de estas características, se consideraría que tiene un riesgo cardiovascular no extremo o muy elevado, con un objetivo de cLDL < 70 mg/dl¹¹.

Asimismo, en el consenso se realiza una clasificación sencilla del tratamiento hipolipemiante según su capacidad para reducir el cLDL (tabla 4): reducción moderada (30-49%), importante (50-59%), muy importante (60-75%) y extrema (76-85%)¹¹. Por último, se proporcionan 3 algoritmos prácticos de tratamiento para 3 situaciones clínicas diferentes: aguda (primer año tras un síndrome coronario agudo), crónica de pacientes con riesgo cardiovascular extremo y crónica de pacientes con riesgo cardiovascular muy elevado con la aplicación Control Lipídico³². Cabe destacar que, en determinadas circunstancias, este consenso recomienda directamente la combinación de estatinas potentes (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 10-40 mg) y ezetimiba para lograr el control del cLDL lo antes posible. En la tabla 5 se resumen las indicaciones de los iPCSK9 según este consenso.

CONCLUSIONES

Desde la última guía de práctica clínica de dislipemia de 2016, se han publicado importantes estudios, no solo ensayos clínicos, que han obligado a actualizarlas. Por una parte, hay ciertos grupos de pacientes en los que se ha definido mejor el riesgo cardiovascular. Pero lo más relevante es los cambios en los objetivos terapéuticos de cLDL, mucho más estrictos, y las nuevas recomendaciones sobre ezetimiba y los iPCSK9 añadidos a las estatinas, que han pasado a ser recomendación de clase I.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores 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

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al.; SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1093-1103.
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017;38:2478-2486.
- Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788-795.
- Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:221-230.
- Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:281-297.
- Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065-1074.
- Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al.; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:619-627.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23 Suppl 2:1-87.
- Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:161-167.
- Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1566-1579.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-1405.
- Cholesterol Treatment Trialists 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.

15. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol : a prespecified analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:547-555.
20. Giugliano RP, Pedersen TR, Jeong-Gun Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER Trial. *Lancet*. 2017;390:1962-1971.
21. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER. *Circulation*. 2018;138:756-766.
22. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137:338-350.
23. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:387-396.
24. Szarek M, Steg G, DiCenso D, et al. Alirocumab reduces total hospitalizations and increases days alive and out of hospital in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005858.
25. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000759.
26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290. *N Engl J Med*. 2018;378:2441-2442.
27. Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl*. 2017;24:1-15.
28. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia (V1/03032016). Publicado el 3 de marzo de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf?x17133>.
29. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia (V1/22042016). Publicado el 22 de abril de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>.
30. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:846-854.
31. Cholesterol Treatment Trialists C. 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.
32. APPs Control lipídico. En <https://secardiologia.es/publicaciones/apps/11362-control-lipidico>. Consultado 17 Ag 2020.