



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN  
**ARTERIOSCLEROSIS**

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



ORIGINAL

## Dianas terapéuticas en el tratamiento de las dislipemias: de las estatinas a los inhibidores de PCSK9. Necesidades no cubiertas



José López-Miranda<sup>a,\*</sup> y Juan Pedro-Botet<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Córdoba, España

<sup>b</sup> Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 1 de diciembre de 2020; aceptado el 14 de diciembre de 2020

### PALABRAS CLAVE

Prevención cardiovascular;  
Ácido bempedoico;  
Inclisirán;  
Lomitapida;  
Fármacos hipocolesterolémiantes;  
Mipomersen;  
Inhibidores PCSK9;  
Estatinas

**Resumen** El uso de fármacos que reducen el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha comportado un descenso significativo del riesgo cardiovascular tanto en la prevención primaria como secundaria. Las estatinas representan la piedra angular del tratamiento hipolipemiante y disminuyen sustancialmente la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Sin embargo, todavía existen necesidades clínicas no satisfechas en el control de la dislipemia. De hecho, es difícil alcanzar los objetivos de cLDL en muchos pacientes, particularmente en aquellos con un riesgo cardiovascular alto/muy alto y en aquellos con concentraciones basales muy elevadas. Además, una proporción considerable de pacientes no tolera las dosis máximas de estatinas, principalmente debido a efectos adversos a nivel muscular. En la presente revisión narrativa, resumimos el conocimiento actual de los efectos de los diferentes fármacos hipocolesterolémiantes, incluidos los recientemente aprobados por las agencias reguladoras europea y americana, sobre el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular. Dado que los pacientes de difícil control terapéutico pueden beneficiarse de las nuevas terapias combinadas, fruto de la aparición de nuevos fármacos con evidencias clínicas, sería recomendable actualizar las guías clínicas.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jlopezmir@uco.es](mailto:jlopezmir@uco.es) (J. López-Miranda).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.005>

0214-9168/© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Cardiovascular prevention; Bempedoic acid; Inclisiran; Lomitapide; Low-density lipoprotein cholesterol-lowering drugs; Mipomersen; PCSK9 inhibitors; Statins

## Therapeutic targets in the treatment of dyslipidaemias: From statins to PCSK9 inhibitors. Unmet needs

**Abstract** The use of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc)-lowering medications has led to a significant reduction of cardiovascular risk in both primary and secondary prevention. Statins represent the cornerstone of lipid-lowering treatment and substantially decreases cardiovascular morbidity and mortality. However, there are still unmet clinical needs in the management of dyslipidaemia. Indeed, it is difficult to achieve LDLc targets in many patients, particularly in those at high/very high cardiovascular risk and in those with very high baseline LDLc concentrations. Moreover, a considerable proportion of patients are unable to tolerate maximum statin doses, mostly due to muscle-related adverse effects. In the present narrative review, a summary is presented on the current knowledge on the effects of the different cholesterol-lowering drugs, including those recently approved by European and American regulatory agencies, on lipid profile, and on cardiovascular risk. Since difficult-to-treat patients may benefit from new combination therapies as a result of the emergence of new drugs with clinical evidence, updates of the clinical guidelines would be recommended.

© 2021 The Authors. 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/>).

En la actualidad disponemos de fármacos y estrategias hipolipemiantes potentes y eficaces en la reducción del riesgo cardiovascular (RCV), que deben su existencia y descubrimiento, en parte, a las evidencias genéticas (tabla 1). Ejemplos destacados son las estatinas, la ezetimiba y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), que han demostrado que la reducción de la morbimortalidad de la enfermedad cardiovascular (ECV) está mediada por el descenso en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

### Inhibición de la HMG CoA reductasa: estatinas

Las estatinas constituyen la base terapéutica de la prevención cardiovascular a través del control de las concentraciones del cLDL. Su impacto en la reducción de los episodios cardiovasculares está plenamente establecido y sus indicaciones terapéuticas se basan en contundentes evidencias científicas<sup>1</sup>. De hecho, el tratamiento con estatinas potentes a la máxima dosis tolerada reduce el RCV de forma muy significativa con relación en la no utilización de éstas<sup>2</sup>. Este efecto está claramente asociado al descenso del cLDL > 50% que son capaces de inducir estos fármacos a altas dosis. Millones de pacientes siguen en la actualidad tratamiento con estatinas, y en muchos casos este tratamiento se ha mantenido durante décadas, hecho que aporta evidencias de farmacovigilancia sobre su seguridad y efectividad a largo plazo, ya que su acción preventiva se mantiene en el tiempo<sup>3</sup>. A pesar de ello, existe un número no despreciable de pacientes que no tolera la terapia con estatinas.

### La vía intestinal: las sales biliares (resinas) y el NPC1L1 (ezetimiba)

En 1973, el *Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial* (LRC-CPPT)<sup>4</sup> mostró en 3.806 varones

asintomáticos hipercolesterolémicos (> 265 mg/dL) de 35 a 59 años después de un seguimiento medio de 7,4 años, que el grupo de colestiramina, un secuestrador de los ácidos biliares y la clase terapéutica hipolipemiante más novedosa en aquel momento, una reducción del cLDL un 13% mayor que el placebo, así como un descenso del 19% en la tasa de infarto de miocardio no fatal y del 24% en la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, la colestiramina se acompañó de efectos secundarios y no consiguió descensos valorables del cLDL en un número considerable de pacientes. Con posterioridad al LRC, no se dispone de información clínica adicional sobre los secuestradores de ácidos biliares.

Por su parte, el estudio IMPROVE-IT<sup>5</sup> confirmó que el tratamiento intensivo con dosis altas de simvastatina asociadas a ezetimiba y la consecución de unos valores de cLDL de 53,7 mg/dL, reducía la incidencia de episodios cardiovasculares en mayor medida que el tratamiento con la misma dosis de simvastatina en monoterapia que mantenía unos valores promedio de 69,7 mg/dL.

### PCSK9

En los últimos años estamos asistiendo al inicio de una nueva era en el tratamiento de las dislipemias con la aparición de los anticuerpos monoclonales frente a PCSK9<sup>6</sup>. Estos agentes han demostrado una capacidad de disminuir el cLDL superior a la de los fármacos hipolipemiantes precedentes (estatinas, ezetimiba, resinas y fibratos), y permiten *a priori* alcanzar los objetivos terapéuticos en la gran mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia<sup>7</sup>. Por ello, tienen un especial protagonismo en el tratamiento de los pacientes de alto/muy alto RCV, entre los que destacan especialmente aquellos con hipercolesterolemia familiar (HF) y, sobre todo, aquellos con ECV establecida de origen aterotrombótico.

La PCSK9 interfiere en el reciclaje fisiológico del receptor LDL, que cuando no se encuentra bajo la acción de ésta se recicla unas 170 veces al día. De este modo, disminuye la

**Tabla 1** Ejemplos de dianas terapéuticas lipídicas que se han validado en estudios de aleatorización mendeliana

GEN	Efecto lipídico	Efecto sobre la ECV en estudios genéticos	Efecto sobre la ECV en estudios clínicos
HMGCR	Pérdida de función: ↓ cLDL	Pérdida de función: ↓ riesgo de ECV	Las estatinas (inhibidores) ↓ tanto el cLDL como el riesgo de ECV
PSCK9	Pérdida de función: ↓ cLDL	Pérdida de función: ↓ riesgo de ECV	iPCSK9 (inhibidores) ↓ tanto el cLDL como el riesgo de ECV
NPC1L1	Pérdida de función: ↓ cLDL	Pérdida de función: ↓ riesgo de ECV	Ezetimiba (inhibidor) ↓ tanto el cLDL como el riesgo de ECV en pacientes tratados con estatinas
APOC3	Pérdida de función: ↓ TG y ↑ cHDL	Pérdida de función: ↓ riesgo de ECV	Volanesorsen (inhibidor) ↓ niveles de TG
ANGPTL3	Pérdida de función: ↓ TG y ↑ cHDL	Pérdida de función: ↓ riesgo de ECV	Evinacumab (inhibidor) mejora el perfil lipídico
APOA5	Pérdida de función: ↑ TG y ↓ cHDL	Pérdida de función: ↑ el riesgo de ECV	No estudiado
LPA	Ganancia de función: ↑ Lp(a)	Ganancia de función: ↑ el riesgo de ECV	Oligonucleótidos inhibidores LPA: reducen selectivamente Lp(a)

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; Lp(a): lipoproteína(a); TG: triglicéridos.

actividad del receptor LDL y el catabolismo de las partículas LDL, dando lugar a un aumento del cLDL<sup>8</sup>. Los anticuerpos anti-PCSK9 disminuyen el cLDL por encima del 60% y también, aunque en un porcentaje algo menor, el colesterol no unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la apolipoproteína (apo) B. Asimismo, inducen un descenso medio en los niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] de un 27%, un descenso moderado y variable de los triglicéridos y un incremento promedio del colesterol HDL y de la apo A1, en general inferior al 10%<sup>9-11</sup>. En los ensayos de fase III, la gran mayoría de los pacientes tratados con alirocumab<sup>11</sup> y evolocumab<sup>10,12</sup> alcanzaron el objetivo de cLDL para la prevención secundaria (cLDL < 70 mg/dL), y disminuyeron las concentraciones de cLDL por debajo de unos valores que no se habían alcanzado con los fármacos disponibles hasta la fecha.

### Prevención secundaria y anticuerpos anti-PCSK9

La prevención de las recurrencias isquémicas en los pacientes que han sufrido un episodio cardiovascular de origen aterotrombótico requiere una estrategia enérgica para conseguir el control global de los factores de RCV. Asimismo, cuanto mayor es la reducción en los niveles de cLDL y por consiguiente menores son sus concentraciones plasmáticas, mayor es la probabilidad de que las placas de aterosclerosis regresen.

Los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2 fueron suspendidos precozmente al detectar el desarrollo de anticuerpos bloqueadores frente a bococizumab con la consiguiente pérdida de su eficacia reductora de cLDL<sup>13</sup>. Sin embargo, los resultados del análisis conjunto de ambos estudios señalaron que la administración de bococizumab comparado con placebo no indujo beneficios cardiovasculares en el que incluía los pacientes de bajo riesgo, mientras que indujo un beneficio significativo en el que incluía pacientes de alto RCV<sup>14</sup>.

En el estudio ODYSSEY OUTCOMES<sup>15</sup>, se probó la hipótesis de que el tratamiento con alirocumab mejora los resultados

cardiovasculares después de un síndrome coronario agudo (SCA). Los principales resultados revelaron una reducción del riesgo del 15% de presentar un episodio cardiovascular grave en relación con el del grupo placebo ( $p < 0,0003$ ). Es importante destacar que los pacientes del grupo con mayor riesgo inicial (cLDL > 100 mg/dL) presentaron un mayor beneficio, con una reducción del riesgo relativo del 24% (HR 0,76; IC 95%: 0,65-0,87). Asimismo, el tratamiento con alirocumab se asoció a una menor incidencia de muerte por cualquier causa que el placebo (3,5 vs. 4,1%; HR: 0,85, IC 95%: 0,73-0,98,  $p = 0,026$ )<sup>16</sup>.

El estudio FOURIER<sup>17</sup>, incluyó a 27.564 pacientes con ECV estable y niveles de cLDL > 70 mg/dL tras tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas. La tasa de episodios cardiovasculares fue del 9,8% en los pacientes tratados con evolocumab comparado con un 11,3% en el grupo placebo, lo que corresponde a una reducción de un 15% (HR 0,85; IC 95%: 0,79-0,92;  $p < 0,001$ ) del riesgo de presentar uno de estos eventos. Dicho efecto preventivo se observó con independencia de la intensidad de la estatina basal y de la concentración basal de cLDL. Además, el tratamiento con evolocumab indujo reducciones del 21 al 27% en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria, pero no se observaron efectos en las tasas de hospitalización por angina inestable, muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por cualquier causa.

Los hallazgos de los estudios IMPROVE-IT, FOURIER y ODYSSEY, junto al resto de evidencias paralelas mencionadas, permiten cambiar el foco terapéutico dirigiéndolo hacia el concepto de usar las terapias hipocolesterolemiantes de alta intensidad<sup>18</sup>. Sin embargo, la triste realidad es que estas terapias no se utilizan, los pacientes con elevado RCV están infratratados y el porcentaje de consecución de objetivos terapéuticos sigue siendo inadmisiblemente bajo<sup>19,20</sup>. Por ello, la búsqueda de nuevas herramientas y estrategias terapéuticas para el tratamiento de estos pacientes es una necesidad pertinente.

## Nuevas dianas y estrategias terapéuticas para reducir los niveles de cLDL

### Ácido bempedoico: posibles indicaciones terapéuticas

Después de lo expuesto en los apartados anteriores, y a la luz de la reciente aprobación del ácido bempedoico por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) consideramos oportuno discutir el posicionamiento del ácido bempedoico en el armamentario farmacológico hipolipidemiante. A pesar de que no disponemos de los resultados del estudio CLEAR-Outcomes (NCT02993406), que concluirá hacia el segundo semestre del 2022<sup>21</sup>, el metaanálisis de Dai et al.<sup>22</sup> subraya que el ácido bempedoico es una opción terapéutica eficaz para reducir las concentraciones plasmáticas de cLDL especialmente en combinación con ezetimiba y/o una estatina con un aceptable perfil de seguridad.

Vale la pena recordar, que los estudios genéticos de aleatorización mendeliana han mostrado que una menor actividad de la enzima ATP-citrato liasa, presente en la vía metabólica de la síntesis del colesterol, se asocia con efectos similares en el perfil lipídico y RCV a los observados con una menor actividad de la HMG-CoA reductasa, diana terapéutica de las estatinas<sup>23</sup>. Sin embargo, a diferencia de éstas, el ácido bempedoico es un profármaco que se activa por la enzima acil-coA sintetasa 1 de cadena muy larga, presente en el hígado y ausente en la mayoría de los tejidos como el músculo esquelético. Por lo tanto, la inhibición de la ATP-citrato liasa es un objetivo potencialmente viable para la reducción del cLDL y el riesgo de ECV.

En la práctica clínica, y de acuerdo con las recomendaciones para el control de las dislipidemias de la *European Society of Cardiology* (ESC)/*European Atherosclerosis Society* (EAS) 2019<sup>24</sup>, el ácido bempedoico debe incorporarse al algoritmo de abordaje terapéutico de la hipercolesterolemia (fig. 1). En este sentido, cabe considerar al ácido bempedoico como tercer fármaco cuando con la combinación estatina a la máxima dosis tolerada más ezetimiba no se alcanzan los objetivos terapéuticos en cLDL. Debido al aumento en dos veces de la exposición a simvastatina inducida por el ácido bempedoico, se recomienda evitar su uso con dosis de simvastatina > 20 mg<sup>25</sup>. Por otra parte, la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba también proporciona una nueva opción cuando tratamos a pacientes con intolerancia a las estatinas.

No debemos olvidar que según la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), la financiación de los inhibidores de PCSK9, evolocumab y alirocumab, se limita a los pacientes con ECV establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) y/o hipercolesterolemia familiar con cLDL > 100 mg/dL a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba o por intolerancia las estatinas<sup>26</sup>.

En espera de los resultados de los estudios que evalúan el impacto del ácido bempedoico en la morbimortalidad cardiovascular, los datos disponibles sugieren que este nuevo fármaco hipolipidemiante puede aportar beneficios adicionales en el tratamiento de la hipercolesterolemia y en la

reducción del RCV, especialmente en los pacientes que a pesar de la terapia convencional o debido a la intolerancia a las estatinas no alcanzan el objetivo en cLDL.

### Proteína de transferencia de triglicéridos microsomal y lomitapida

La lomitapida (Aegerion, Cambridge, MA) es un fármaco aprobado para el tratamiento de la HF homocigota (HFHo) en los Estados Unidos y Europa en 2012. Este fármaco inhibe la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP), que actúa para ensamblar lipoproteínas que contienen apo B, como quilomicrones, VLDL y LDL<sup>27</sup>. Aunque los ensayos clínicos de fase temprana de lomitapida mostraron una alta prevalencia de trastornos gastrointestinales, hígado graso y aumento de transaminasas, estas complicaciones se reducen con el tiempo y se balancean y compensan por la reducción del riesgo de ECV y una mejor calidad de vida, al reducir la frecuencia de sesiones de aféresis de LDL en estos pacientes<sup>28</sup>.

### Apo B y mipomersen

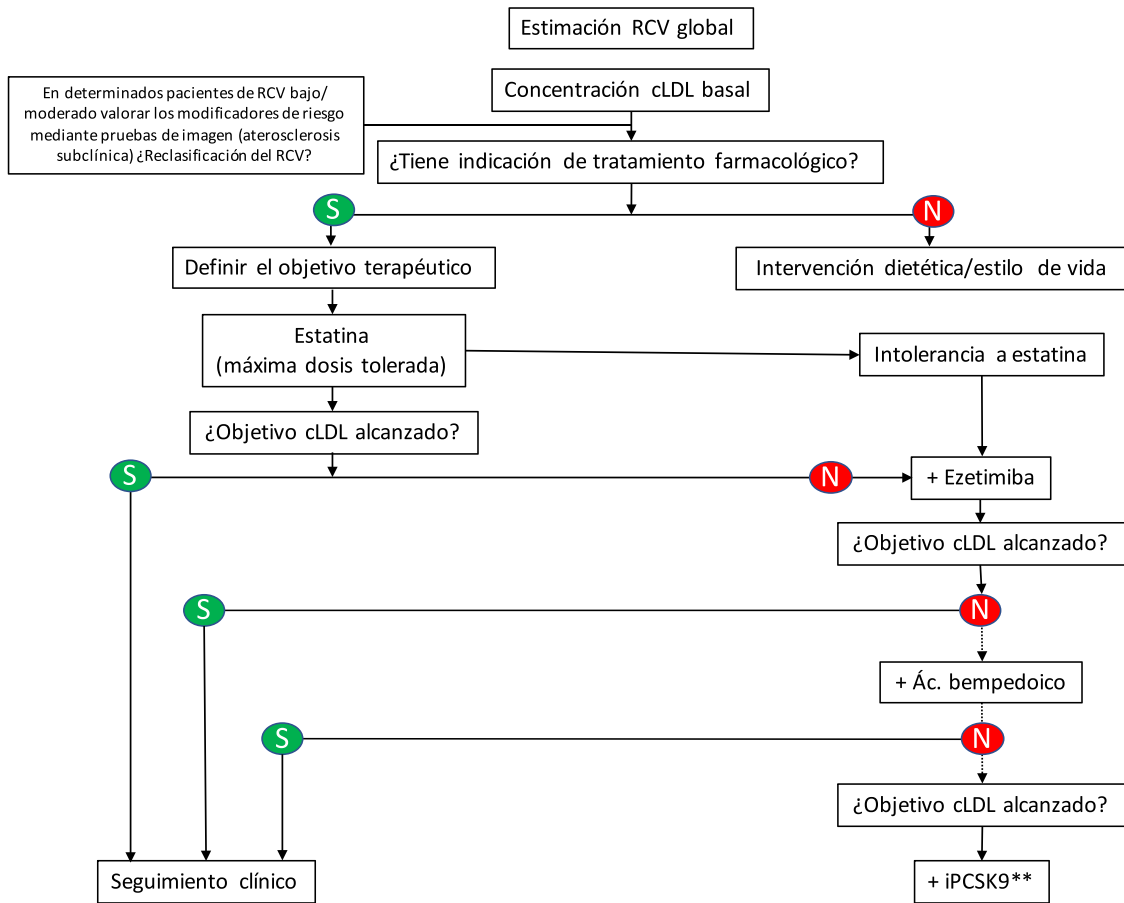
El mipomersen es un oligonucleótido antisentido (ASO) de ARN mensajero (ARNm) inhibidor de la apo B-100, administrado por vía subcutánea una vez a la semana. Fue aprobado para su uso en HFHo en los Estados Unidos en 2013. En un estudio controlado con placebo de 51 pacientes con HFHo, el mipomersen redujo el cLDL en un 25-33%<sup>29</sup>. En un metaanálisis de ocho estudios aleatorizados controlados, el mipomersen mostró una reducción del 36% en cLDL, pero con altas tasas de reacciones en el lugar de la inyección, elevaciones de transaminasas, esteatosis hepática y síntomas similares a los de la gripe. El mipomersen también redujo los niveles de Lp(a) en un 21% en voluntarios sanos<sup>30</sup>.

### Otras estrategias para reducir los niveles de cLDL

El inclisiran (ALN-PCSSc; The Medicines Company, Parsippany-Troy Hills, NJ) es un ARN de interferencia contra PCSK9 con un efecto prolongado y larga duración de acción. En un estudio de fase 3 aleatorizado con 501 pacientes ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT02597127), aquellos que recibieron inclisiran 300 mg mostraron reducciones del cLDL en el día 180 de 27,9-41,9% y de 35,5-52,6% después de la primera y segunda dosis, respectivamente, con reacciones en el lugar de la inyección que ocurren en sólo un 5% de los pacientes<sup>31</sup>. Este modo de inhibir PCSK9 difiere de los anticuerpos monoclonales al interferir con la producción intracelular de PCSK9 bloqueando su RNAm.

### Necesidades no cubiertas

A pesar de que se dispone de fármacos con eficacia y seguridad probadas para reducir la concentración de cLDL, numerosos estudios epidemiológicos demuestran que la mayoría de los pacientes de alto/muy alto RCV presentan cifras de cLDL por encima de los objetivos recomendados en las diferentes guías de práctica clínica<sup>32</sup>. Este es un hecho relevante si se considera que los pacientes que



**Figura 1** Algoritmo de tratamiento para la reducción farmacológica del colesterol LDL\*.

\*Adaptado de la guía ESC/EAS 2019<sup>24</sup>.

\*\*Según los informes de posicionamiento terapéutico de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la prescripción de los iPCSK9 (evolcumab y alirocumab) está limitada a los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y/o hipercolesterolemia familiar con cLDL > 100 mg/dL a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba o por presentar intolerancia las estatinas.

Elementos anexados al algoritmo terapéutico para la reducción farmacológica del cLDL de la guía ESC/EAS 2019<sup>24</sup>.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; RCV: riesgo cardiovascular.

alcanzan el objetivo terapéutico de cLDL tienen menos riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte<sup>33</sup>. Las causas que justifican un deficiente control son múltiples, destacando la falta de adherencia del paciente, la inercia terapéutica del médico, y en un porcentaje no despreciable de casos la falta de eficacia de los fármacos hipolipemiantes.

En este sentido, existen diversos subgrupos de pacientes con dificultades específicas para alcanzar los objetivos con las herramientas hipolipemiantes disponibles. Entre ellos se incluyen a los pacientes con HF, que habitualmente parten de concentraciones de cLDL muy elevadas, lo que dificulta alcanzar las concentraciones recomendadas a pesar de un tratamiento hipolipemiante óptimo<sup>34,35</sup>, los pacientes con intolerancia parcial o total a las estatinas<sup>36</sup> que no pueden recibir el tratamiento hipolipemiante recomendado, y numerosos pacientes con un RCV muy elevado, que requieren reducciones del cLDL muy marcadas y no pueden alcanzar debido a la amplia variabilidad en la respuesta

hipolipemiante a estatinas o al tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba<sup>37,38</sup>.

Por otra parte, existe un número no despreciable de pacientes que no toleran la terapia con estatinas. Los efectos secundarios más importantes asociados a su uso son la afectación hepática, la muscular y la diabetogenicidad. En la práctica clínica, la causa más importante y frecuente de abandono del tratamiento con estatinas es el dolor muscular. Las alteraciones musculares asociadas al tratamiento con estatinas incluyen un amplio y mal definido grupo de signos y síntomas que impiden que un grupo significativo de pacientes pueda seguir dicha terapia. La intolerancia a las estatinas es motivo de debate, entre otras cosas por la dificultad de la definición del trastorno y la ausencia de marcadores biológicos de la misma. Además, existe una notable diferencia en la prevalencia de esta situación clínica en los estudios observacionales comparado con los ensayos clínicos aleatorizados<sup>39</sup>. Las manifestaciones clínicas son diversas e



incluyen mialgias, aumento de enzimas musculares como la creatincinasa (CK) o incluso rabdomiólisis. Los casos de alteraciones musculares más frecuentes son pacientes que a las pocas semanas del inicio del tratamiento o incluso días de haberlo iniciado presentan dolores musculares, habitualmente sin elevación de la CK, que desaparecen al abandonar dicha terapia<sup>36</sup>. En muchos pacientes, estos síntomas aparecen con algún tipo de estatina y no con los demás. También se pueden relacionar con la dosis elevada de éstas, por lo que antes de considerar que un paciente es incapaz de seguir tratamiento con estatinas, se recomienda ensayar el uso de otras dos estatinas diferentes a la que ha producido el efecto secundario, iniciando el nuevo tratamiento con dosis bajas e incluso, para aquellas con una vida media amplia, utilizar la posología a intervalos superiores a los recomendados, por ejemplo, a días alternos o dos veces a la semana.

## Conclusiones

Las estatinas constituyen la base terapéutica de la prevención cardiovascular. Las guías actuales recomiendan la optimización de la dosis de estatinas cuando los pacientes no alcanzan los objetivos de cLDL. A pesar de ello, es posible que no se consigan los objetivos terapéuticos en muchos pacientes de alto/muy alto RCV, como los pacientes en prevención secundaria, o con HF o intolerancia a las estatinas. Estas poblaciones específicas requieren opciones más eficaces de tratamiento, limitadas en la actualidad a la terapia combinada con ezetimiba y/o un inhibidor de PCSK9 en situaciones especiales. El ácido bempedoico debería incorporarse al algoritmo de abordaje terapéutico de la hipercolesterolemia como tercer fármaco hipolipemiante.

## Conflicto de intereses

J. López-Miranda ha recibido honorarios por labores de consultoría, preparación de manuscritos, ponencias y presentaciones educativas de Amgen, Sanofi, Laboratorios Dr. Esteve, Ferrer y MSD.

J. Pedro-Botet ha recibido honorarios por labores de consultoría, preparación de manuscritos, ponencias y presentaciones educativas de Amgen, Esteve, Ferrer, MSD, Mylan, Sanofi y Servier.

## Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Lípidos y nuevos tratamientos en dislipemias», que cuenta con el patrocinio de Daiichi-Sankyo.

## Bibliografía

1. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, 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;385:1397–405.
2. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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;376:1670–81.
3. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes 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;380:581–90.
4. Rifkind BM. Diet, cholesterol and coronary heart disease: the Lipid Research Clinics program. *Proc Nutr Soc*. 1987;46:367–72.
5. 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.
6. Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, Mulrow CD, Guallar E. PCSK9 Inhibitors: a new era in lipid-lowering treatment? *Ann Intern Med*. 2015;163:64–5.
7. Farnier M. PCSK9 inhibitors. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24:251–8.
8. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2638–51.
9. Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN, Forum P. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:511–20.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–9.
11. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–99.
12. Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, et al. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:430–3.
13. Ridker PM, Tardif JC, Amarencu P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376:1517–26, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614062>.
14. Ridker PM, Revkin J, Amarencu P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527–39, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>.
15. 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.
16. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bregeault MF, Dalby AJ, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2019;140:103–12.
17. 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.
18. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the «high-intensity cholesterol-lowering therapy» strategy replace the «high-intensity statin therapy»? *Atherosclerosis*. 2015;240:161–2.
19. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirraikhimov E, Reiner Z, Ryden L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–46.
20. Sundbøll J, Larsen AP, Veres K, Adelborg K, Sørensen HT. Cardiovascular event rates and trajectories of LDL-cholesterol levels and lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Thromb Res*. 2019;183:124–30.
21. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from

- preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20:791–803.
22. Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H, Cao S. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487320930585>.
  23. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380:1033–42.
  24. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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;41:111–88.
  25. Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, Caldarola P, Murrone A, Valente S, et al. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020, <http://dx.doi.org/10.2459/JCM.0000000000001108>.
  26. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, Lopez Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:128–39.
  27. Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1261–8.
  28. Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, du Toit Theron H, Sirtori CR, Hegele RA, et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017;136:332–5.
  29. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375:998–1006.
  30. Panta R, Dahal K, Kunwar S. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol.* 2015;9:217–25.
  31. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376:1430–40.
  32. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgozoglou L, Wood D, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries-Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016;246:243–50.
  33. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:485–94.
  34. Lahoz C, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. En Nombre del Grupo de Investigadores EDICONDIS-ULISEA. Control del colesterol-LDL en pacientes con dislipidemias genéticas seguidos en unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2015;27:1–8.
  35. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muniz O, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1278–85.
  36. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36:1012–22.
  37. Ridker PM, Mora S, Rose L, Group JTS. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J.* 2016;37:1373–9.
  38. Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, et al. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 2015;240:482–9.
  39. Pedro-Botet J, Rubies-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. *Lancet.* 2017;389(10088):2445–6.