

# LÍPIDOS

## Tratamiento de las dislipidemias

**Antonio J. Amor Fernández.** Médico adjunto especialista del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

**Irene Vinagre Torres.** Médico adjunto especialista del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

**Verónica Perea Castilla.** Médico adjunto especialista del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Barcelona.

## ÍNDICE

1. PAPEL PATOGENICO DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS
2. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS
3. MEDIDAS TERAPÉUTICAS

## PAPEL PATOGENICO DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS

De los diferentes estudios genéticos, epidemiológicos y de intervención (tanto con dieta, como con diferentes tratamientos farmacológicos, e incluso con terapias poco convencionales como técnicas quirúrgicas de derivación intestinal) se deriva una conclusión clara: la reducción del colesterol-LDL (cLDL) conlleva una reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Además, la evidencia actual también muestra que el tiempo de exposición a niveles más bajos de cLDL también es un factor importante: así, para conseguir una reducción de eventos cardiovasculares mayores de un 21% se necesita una reducción del cLDL de 39 mg/dl con fármacos hipolipemiantes (con una duración media de los ensayos clínicos de 5 años), mientras que esta reducción es de únicamente 13-14 mg/dl en los estudios de aleatorización mendeliana (donde se analizan variantes genéticas asociadas a valores reducidos de cLDL y que, por tanto, los individuos portan desde el nacimiento). Por todo ello, el cLDL se ha erigido como uno de los principales objetivos de tratamiento de la mayoría de guías de prevención cardiovascular.

A diferencia del cLDL, el papel del colesterol-HDL (cHDL) en la patogenia de la aterosclerosis es mucho más controvertido. A pesar de que hasta hace poco tiempo este parámetro lipídico era considerado como un factor protector (sobre todo derivado de estudios epidemiológicos), la aparición de diferentes estudios de aleatorización mendeliana que han mostrado que las variantes genéticas asociadas con cifras más elevadas de cHDL no se traducían en una reducción de eventos cardiovasculares; así como los resultados negativos en términos de reducción de eventos cardiovasculares de varios ensayos clínicos con fármacos en los que su efecto principal era incrementar este lípido plasmático (ácido nicotínico, inhibidores de la CETP, etc.), ha hecho que las guías de prevención cardiovascular dejen de usar este parámetro como objetivo de tratamiento. A pesar de ello, el cHDL sí que continúa siendo una variable útil para estimar el riesgo cardiovascular (estando presente en las escalas de riesgo que usamos hoy en día, tanto en el SCORE como en el REGICOR). En resumen, podemos decir de forma genérica que, a pesar de que los pacientes con menor cHDL tienen una incidencia de eventos más elevada, por el momento no hay evidencia de que el aumento farmacológico de este parámetro de forma aislada (al menos con los tratamientos actuales y en pacientes bajo tratamiento con estatinas) se traduzca en una reducción de eventos cardiovasculares.

Por último, el papel de los triglicéridos (o mejor dicho, de las lipoproteínas cargadas en triglicéridos) en los últimos años parece haber sufrido una tendencia inversa a la del cHDL. Hasta hace pocos años el papel de los triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular era controvertido, siendo paradigmático a este respecto el meta-análisis realizado por la *Emerging Risk Factors Collaboration* en el 2009, en el que se evaluaron 68 estudios prospectivos (con una muestra total de 302.430 individuos) que mostró que, si bien el aumento de triglicéridos se asociaba a un incremento de cardiopatía isquémica e ictus, este efecto desaparecía tras ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular, especialmente el cHDL y el colesterol no-HDL. No obstante, la aparición de varios estudios de aleatorización mendeliana que apuntan a que los triglicéridos se asocian de forma directa e independiente a eventos cardiovasculares, así como la reciente publicación de importantes estudios poblacionales en los que la pérdida de función de varios genes relacionados con las lipoproteínas ricas en triglicéridos (*APOC3* o *ANGPTL4*, por ejemplo) se asocian a una reducción de eventos, ha hecho que el interés en este lípido plasmático haya crecido enormemente en los últimos

años. Por otra parte, la hipertrigliceridemia grave es un factor de riesgo de pancreatitis aguda, por lo que la reducción de este lípido puede prevenir su desarrollo.

## OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Existe amplio consenso en la mayoría de guías de práctica clínica que el principal objetivo terapéutico para la reducción de los eventos cardiovasculares es el cLDL. Ello deriva de la amplia evidencia que relaciona el cLDL con el proceso arteriosclerótico y que los tratamientos que reducen el cLDL reducen el riesgo de enfermedad coronaria e ictus (tablas 1, 2 y 3). Existe más discusión sobre los niveles a los que iniciar el tratamiento, ya que la relación del cLDL y otros parámetros lipídicos con los eventos cardiovasculares es continua y existe una relación compleja entre las diferentes lipoproteínas. Desde el punto de vista de la salud, los niveles de cLDL < 100 mg/dl se consideran óptimos y por tanto, deben recomendarse cambios en el estilo de vida a los sujetos que superen estos niveles. Sin embargo, el beneficio que se obtiene con la reducción del cLDL es proporcional al riesgo global que presenta un sujeto de sufrir un evento cardiovascular y, en consecuencia, las recomendaciones para iniciar el tratamiento con cambios en el estilo de vida y/o fármacos se estratifican según este nivel de riesgo.

**Tabla 1.** Características y resultados de los principales ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria o mayoritariamente en prevención primaria

	WOSCOPS	AFCAPS/TexCAPS	ALLHAT-LLT	ASCOT-LLA	CARDS	JUPITER	HOPE-3
Fármaco (mg) N	Pravastatina 40 mg/día 6.595	Lovastatina 20-40 mg/día 6.605	Pravastatina 40 mg/día 10.355	Atorvastatina 10 mg/día 10.305	Atorvastatina 10 mg/día 2.838	Rosuvastatina 20 mg/día 17.802	Rosuvastatina 10 mg/día 12.075
Duración media (años)	4,9	5,2	4,8	3,3	3,9	1,9	5,6
<b>Criterios de inclusión</b>							
Edad	45-64	45-73 V y 55-73 M	> 55	40-79	40-75	> 50 H, > 60 M	> 55 H, > 60 M
CT (mg/dl)	> 252	180-264		< 250			
cLDL	> 155	130-190	120-189		< 160	< 130 (+ PCR > 2)	No criterios
cHDL		< 45 V y < 47 M					
TG		< 400	< 350	< 409	< 600	< 500	
<b>Características basales</b>							
Hombres	100%	85%	51%	81%	68%	62%	54%
Prevención secundaria	16%	0%	14%	9,7%	0%	0%	0%
> 65 años	0%	21,4%	55,1%	63,9% > 60 años	61,5% > 60 años	52%	52%
HTA	16%	22%	100%	100%	84%	57%	38%
Diabetes mellitus	1%	2%	35%	24,5%	100%	< 1%*	6%
Fumadores	44%	12%	23%		22,5%	16%	28%
Edad media (años)	55	58 V y 63 M	66	63	62	66	66
CT medio (mg/dl)	272	221	224	212	207	186	201
LDL medio (mg/dl)	192	150	146	131	117	108	128
<b>Reducción lípidos</b>							
CT (%)	20%	19%	9,6%	9,6%	26%	ND	ND
cLDL (%)	26%	25%	16,6%	29,1%	40%	50%	26,5%

**Tabla 1.** Características y resultados de los principales ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria o mayoritariamente en prevención primaria

<b>Mortalidad total</b>							
Estatina (%)	3,2%**	2,4%*	12,2%	3,6%	5,8%	<b>2,2%</b>	5,3
Placebo (%)	4,1%	2,3%*	12,4%	4,1%	4,3%	<b>2,8%</b>	5,6
NNT	112	-1.128	635	183	65	<b>166</b>	333
<b>Mortalidad coronaria</b>							Mortalidad CV
Estatina (%)	1,2%	0,3%*	3,09%	ND	1,3%	ND	2,4
Placebo (%)	1,7%	0,4%*	3,12%	ND	1,7%	ND	2,7
NNT	182	823	3376	ND	226	ND	333
<b>Episodios coronarios mayores</b>							
Estatina (%)	<b>5,3%</b>	<b>4,9%</b>	7,35%	<b>3,4%</b>	<b>5,2%</b>	<b>1,6%</b>	<b>1,7</b>
Placebo (%)	<b>7,6%</b>	<b>6,5%</b>	8,12%	<b>4,8%</b>	<b>7,8%</b>	<b>2,8%</b>	<b>2,2</b>
NNT	<b>44</b>	<b>63</b>	130	<b>73</b>	<b>38</b>	<b>81</b>	<b>200</b>

\*Datos obtenidos de los estudios originales o del metaanálisis de CTT.

\*\*p = 0,051.

Negrita: p < 0,05.

CT: colesterol; CV: cardiovascular; cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; M: mujeres; ND: no disponible; NNT: número de personas a tratar; PCR: proteína C-reactiva; TG: triglicéridos; V: varones.

**Tabla 2.** Características y resultados de los principales ensayos clínicos realizados en prevención secundaria

	<b>4S</b>	<b>CARE</b>	<b>LIPID</b>	<b>VA-HIT</b>	<b>BIP</b>	<b>TNT</b>	<b>IMPROVE-IT</b>	<b>FOURIER</b>
Fármaco (mg)	Simvastatina 20-40	Pravastatina 40	Pravastatina 40	Gemfibrozilo 1.200	Bezafibrato 400	Atorvastatina 10 vs Atorvastatina 80	Ezetimiba 10 mg/día	Evolocumab 140 mg/semana o 420 mg/mes
N	4.444	4.159	90.14	2.531	3.090	10.001	18.144	27.564
Duración media (años)	5,4	5	6	5,1	6,2	4,9	6	2,2
<b>Criterios de inclusión</b>								
Edad	35-70	21-75	31-75	< 74	45-74	35-75	> 50	40-85
CT (mg/dl)	210-310	< 240	155-270					
cLDL		115-174		< 140	< 180		50-125*	> 70
cHDL				< 40	< 45			
<b>Características basales</b>								
Hombres	85%	86%	83%	100%	91%	81%	76%	75%
Diabetes mellitus	4,5%	14,5%	9%	24,5%	0%	15%	27%	40%
Edad media (años)	59	59	62	64	60	61	64	63
<b>Reducción lípidos</b>								
CT (%)	25	20,1	17,9	4,0	4,5		13	35,5
LDL (%)	35,1	28,1	25,0	0	6,5	24	24	59
Aumento HDL (%)	8,1	5,1	5,0	5,9	17,9	NS	1,5	8
<b>Mortalidad total</b>								

**Tabla 2.** Características y resultados de los principales ensayos clínicos realizados en prevención secundaria

RRR	<b>28,8</b>	8,3	<b>21,5</b>	9,8	-5,5	-1	1	-5
RAR	<b>6,2</b>	1,6	<b>5</b>	3,3	-0,9	-0,1	0,1	-0,1
NNT	<b>16</b>	64	<b>20</b>	30	-114	-1.907	NS	NS
<b>Mortalidad coronaria</b>								
RRR	<b>41,2</b>	19,4	<b>23,2</b>	21,0	-7,5	20	4	16
RAR	<b>6,6</b>	2,2	<b>3,2</b>	3,8	-0,7	0,5	0,1	0,04
NNT	<b>15</b>	45	<b>32</b>	26	-144	194	NS	NS
<b>Infarto de miocardio</b>								
RRR	<b>30,6</b>	<b>22,7</b>	<b>22,3</b>	<b>20,2</b>	9,4	<b>22</b>	<b>13</b>	<b>27</b>
RAR	<b>15,9</b>	<b>6,0</b>	<b>5,8</b>	<b>8,6</b>	2,3	<b>1,3</b>	<b>1,7</b>	<b>1,2</b>
NNT	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>12</b>	44	<b>77</b>	<b>59</b>	<b>83</b>
<b>Episodios CV mayores</b>								
RRR	<b>30</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>24</b>	6,6	<b>22</b>	<b>6,4</b>	<b>20</b>
RAR	<b>2,8</b>	<b>1,5</b>	<b>1,1</b>	<b>5,6</b>	2,6	<b>2,2</b>	<b>2</b>	<b>1,5</b>
NNT	<b>36</b>	<b>67</b>	<b>91</b>	<b>18</b>	38	<b>45</b>	<b>50</b>	<b>67</b>

\*En los pacientes en tratamiento hipolipemiante, el cLDL a la inclusión debía estar entre 50 y 100 mg/dl.

CT: colesterol; CV: cardiovascular; cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; NNT: número de personas a tratar; NS: no significativo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Negrita:  $p < 0,05$ .

**Tabla 3.** Características y resultados de los principales ensayos clínicos mixtos realizados con estatinas y fibratos en prevención primaria y secundaria

	<b>HPS</b>	<b>PROSPER</b>	<b>FIELD</b>	<b>ASPEN</b>
Fármaco (mg)	Simvastatina 40	Pravastatina 40	Fenofibrato 200	Atorvastatina 10
N	20.536	3.229	9.795	2.410
Duración media (años)	5	3,2	5	4
<b>Criterios de inclusión</b>				
Edad	40-80	70-82	50-75	40-75
CT (mg/dl)	> 135	154-346	116-250	
LDL		115-174		≤ 140 en PS ≤ 160 en PP
<b>Características basales</b>				
Hombres	75%	48%	63%	67%
Diabetes mellitus	29%	10%	100%	100%
Edad media (años)		75	62	61
<b>Reducción lípidos</b>				
CT (%)	13,6	34,0	6,9	19,7
LDL (%)	20,4	5,0	5,8	30,3
Aumento HDL (%)	2,0	12,0	1,2	2,17
<b>Mortalidad total</b>				
RRR	<b>28,8</b>	8,3	-10,32	ND
RAR	<b>6,2</b>	1,6	-0,68	ND

**Tabla 3.** Características y resultados de los principales ensayos clínicos mixtos realizados con estatinas y fibratos en prevención primaria y secundaria

NNT	16	64		ND
<b>Mortalidad coronaria</b>				
RRR	<b>41,2</b>	<b>19,4</b>	-18,42	ND
RAR	<b>6,6</b>	<b>2,2</b>	-0,35	ND
NNT	<b>15</b>	<b>45</b>		ND
<b>Infarto de miocardio</b>		<b>Infarto no fatal:</b>		
RRR	<b>30,6</b>	<b>22,7</b>	<b>23,6</b>	27,2
RAR	<b>15,9</b>	<b>6,0</b>	<b>1,0</b>	1,5
NNT	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	67

CT: colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NNT: número de personas a tratar; PS: prevención secundaria; PP: prevención primaria; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.  
Negrita:  $p < 0,05$ .

Si bien el cLDL se ha considerado clásicamente como el objetivo primario de tratamiento, varias sociedades científicas empiezan a utilizar el colesterol no-HDL como objetivo primario o co-primario de tratamiento (junto al cLDL), ya que este parámetro parece ser un mejor marcador de todas las lipoproteínas aterogénicas que presenta un individuo y, en algunos estudios, parece predecir los eventos cardiovasculares incluso mejor que el propio cLDL. Para obtener este parámetro lipídico únicamente se debe restar al colesterol total el valor del cHDL y, como norma general, los objetivos de tratamiento se obtienen sumando 30 a la cifra objetivo de cLDL (es decir, si el objetivo de cLDL fuese 100 mg/dl, el de colesterol no-HDL objetivo sería 130 mg/dl).

Existen diferencias claras en cuanto al manejo de la hipercolesterolemia entre las guías de práctica clínica europeas y norteamericanas. Así, desde la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades Europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular, se actualizaron en 2016 las Guías Europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica, en las que se clasifican a los pacientes en 4 grupos de riesgo cardiovascular, y se marcan unas recomendaciones de tratamiento según el riesgo estimado (tabla 4):

• **Riesgo muy alto:**

- Este grupo incluye: 1) enfermedad cardiovascular documentada clínica o por imagen. La clínica incluye infarto de miocardio previo, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria u otros procedimientos de revascularización arterial, ictus o accidente isquémico transitorio, y enfermedad arterial periférica. La detectada por imagen incluye la existencia de una placa significativa evidenciada por angiografía coronaria o por ecografía carotídea (sin incluir incrementos del grosor de la íntima-media carotídea que no llegan a alcanzar la categoría de placa); 2) diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) con lesión de órgano diana (como microalbuminuria), o con uno o más factores de riesgo cardiovascular mayores (tabaquismo, hipertensión grave o hipercolesterolemia grave); 3) insuficiencia renal crónica grave (filtrado glomerular estimado  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) y 4) riesgo estimado de muerte de causa cardiovascular a los 10 años, calculado mediante las tablas de riesgo SCORE (en nuestro país, tablas SCORE de bajo riesgo)  $\geq 10\%$ .
- El objetivo terapéutico en este grupo es un cLDL  $< 70 \text{ mg/dl}$  o bien una reducción de al menos un 50% si el cLDL basal es entre 70 y 135 mg/dl.

• **Riesgo alto:**

- Este grupo incluye: 1) sujetos con un factor de riesgo marcadamente elevado, como las dislipidemias familiares (en general, considerando un colesterol total  $> 310 \text{ mg/dl}$ ) o la hipertensión arterial grave (considerando cifras de presión arterial sistólica y diastólica  $> 180/110 \text{ mm Hg}$ ); 2) diabetes mellitus sin otro factor de riesgo cardiovascular o lesión de órgano diana (excepto los pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 sin factores de riesgo, que se podrían clasificar de riesgo bajo o moderado); 3) insuficiencia renal crónica moderada (filtrado glomerular estimado entre 30 y 59  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ ) y 4) un riesgo estimado mediante SCORE  $\geq 5\%$ , pero  $< 10\%$ .
- El objetivo terapéutico, en este grupo, es un cLDL  $< 100 \text{ mg/dl}$  o una reducción de al menos un 50% si el cLDL está comprendido entre 100 y 200 mg/dl.

• **Riesgo moderado:**

- Este grupo incluye a aquellos sujetos con un riesgo SCORE  $\geq 1\%$ , pero  $< 5\%$ , y sin ninguna de las condiciones de los supuestos de riesgo alto o muy alto.
- El objetivo terapéutico, en este grupo, es un cLDL  $< 115 \text{ mg/dl}$ .

• **Riesgo bajo:**

- o Este grupo incluye a aquellos sujetos con un riesgo SCORE < 1%, y sin ninguna de las condiciones de los supuestos de riesgo alto o muy alto.
- o El objetivo terapéutico, en este grupo, es similar al de riesgo moderado: cLDL < 115 mg/dl.

**Tabla 4.** Recomendaciones de intervención lipídica según en riesgo cardiovascular y el nivel de cLDL según las Guías Europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica

Categoría de riesgo	Características	Objetivo terapéutico	Recomendaciones según nivel de cLDL				
			< 70	≥ 70 y < 100	≥ 100 y < 155	≥ 155 y < 190	> 190
<b>Bajo</b>	SCORE < 1%	cLDL < 115 mg/dl	No intervención lipídica	No intervención lipídica	No intervención lipídica*	No intervención lipídica*	Intervención higiénico-dietética. Considerar fármacos si no controlado
<b>Moderado</b>	SCORE ≥ 1 y < 5	cLDL < 115 mg/dl	No intervención lipídica	No intervención lipídica	Intervención higiénico-dietética. Considerar fármacos si no está controlado	Intervención higiénico-dietética. Considerar fármacos si no está controlado	Intervención higiénico-dietética. Considerar fármacos si no está controlado
<b>Alto</b>	1) FRCV marcadamente elevado** 2) DM sin FRCV o LOD 3) IRC con FGe 30-59 ml/min 4) SCORE ≥ 5% y < 10%	cLDL < 100 mg/dl, o reducción ≥50% si cLDL basal 70-135 mg/dl. (Apo B < 100 mg/dl, colesterol no-HDL <130 mg/dl)***	Intervención higiénico-dietética	Intervención higiénico-dietética y considerar fármacos si no controlado	Intervención higiénico-dietética y añadir fármacos	Intervención higiénico-dietética y añadir fármacos	Intervención higiénico-dietética y añadir fármacos
<b>Muy alto</b>	1) ECV (clínica o imagen) 2) DM + FRCV o LOD 3) IRC con FGe < 30 ml/min 4) SCORE ≥ 10%	cLDL < 70 mg/dl, o reducción ≥ 50% si cLDL basal 70-135 mg/dl. (Apo B < 80 mg/dl, colesterol no-HDL < 100 mg/dl)***	Intervención higiénico-dietética y considerar fármacos	Intervención higiénico-dietética y añadir fármacos	Intervención higiénico-dietética y añadir fármacos	Intervención higiénico-dietética y añadir fármacos	Intervención higiénico-dietética y añadir fármacos

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IRC: insuficiencia renal crónica; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LOD: lesión de órgano diana.

\*Dado que el cLDL general óptimo es < 100 mg/dl, se podrían considerar medidas higiénico-dietéticas.

\*\*Dislipidemias familiares (en general considerando un colesterol total > 310 mg/dl) o la hipertensión arterial grave (presión arterial sistólica y diastólica > 180/110 mm Hg).

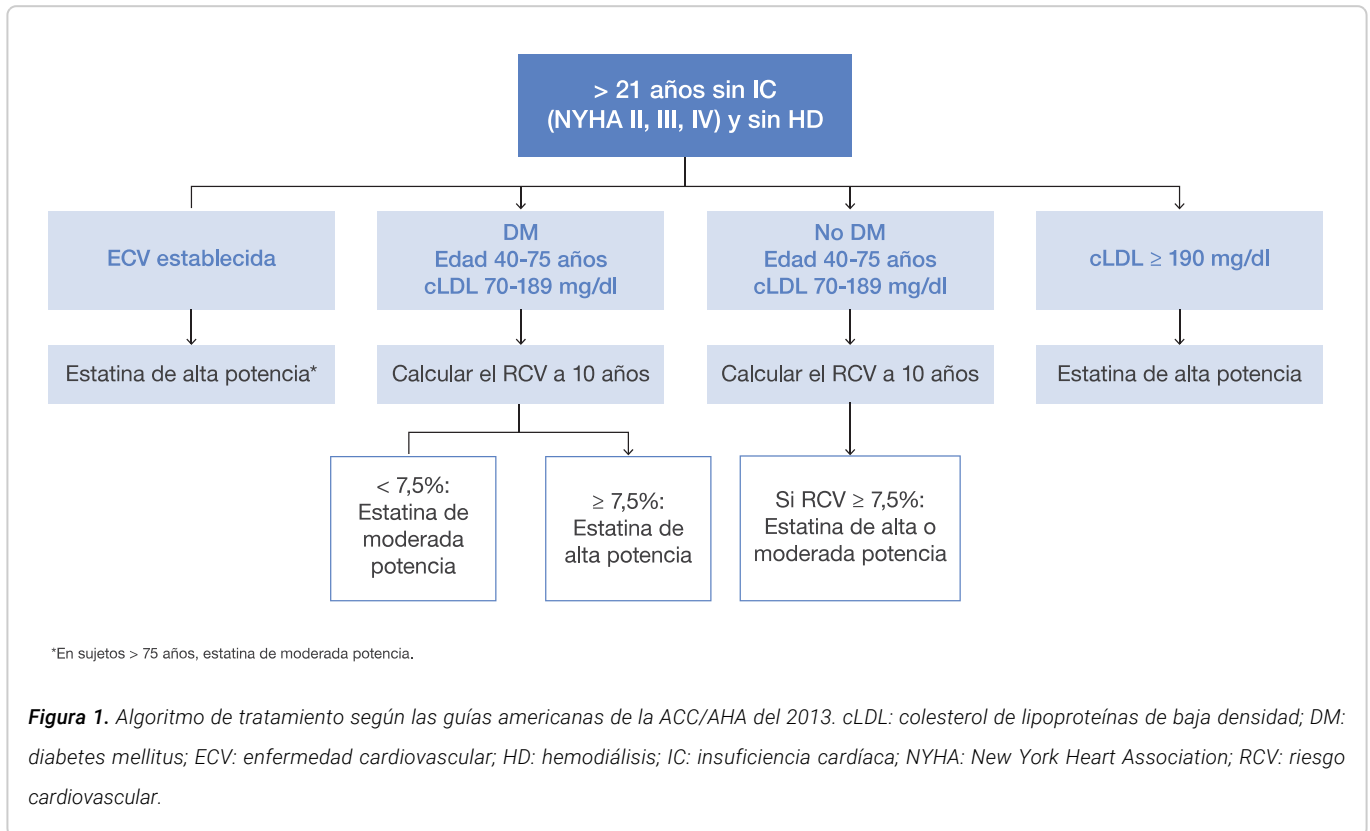
\*\*\*Objetivos secundarios, especialmente en hiperlipemias combinadas, diabetes, síndrome metabólico e insuficiencia renal crónica.

A finales del año 2013, la ACC (*American College of Cardiology*) y la AHA (*American Heart Association*) publicaron sus guías de práctica clínica para el tratamiento de la dislipidemia, las cuales significaron un cambio en el paradigma del manejo de esta condición, creando un gran revuelo por el incremento marcado en el tratamiento farmacológico que supondría su implementación, así como por ser marcadamente “estato-céntricas”, basándose en el hecho que eran los únicos fármacos con una evidencia científica demostrada, hasta la fecha, de reducción de eventos cardiovasculares. A pesar de la aparición de nuevos fármacos con evidencias en la reducción de eventos con posterioridad a la publicación de esta guía (ezetimiba e inhibidores de PCSK9, ver más adelante), no ha habido cambios sustanciales en ella desde entonces. Esta guía elimina el concepto de “objetivo de cLDL” e incluso el concepto clásico de “cuanto más bajo mejor”, e identifican 4 grupos de riesgo, en los cuales el tratamiento farmacológico tiene suficiente evidencia (figura 1):

- Sujetos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (síndrome coronario agudo, historia de infarto agudo de miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria o de otro territorio arterial, ictus, accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica, presumiblemente, de origen aterosclerótico), sin fallo cardíaco clase II-IV de la

NYHA (*New York Heart Association*) y sin estar en hemodiálisis. En los sujetos  $\leq 75$  años con esta condición se debería prescribir una estatina de alta potencia (definida como aquella que logra reducir las cifras de cLDL  $\geq 50\%$ ) y en los  $> 75$  años, una estatina de moderada potencia (definida como aquella que reduce las cifras de cLDL, entre un 30 y un 50%) (tabla 5).

- Sujetos  $\geq 21$  años, con elevaciones primarias del cLDL  $\geq 190$  mg/dl. En este grupo se recomienda iniciar una estatina de alta potencia.
- Sujetos de 40 a 75 años de edad, con diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2), con un LDL entre 70 y 189 mg/dl, y sin enfermedad cardiovascular establecida. En este grupo de riesgo se recomienda iniciar una estatina de moderada intensidad, a excepción de aquellos sujetos con un riesgo estimado de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico  $\geq 7,5\%$  (según una nueva ecuación de estimación de riesgo cardiovascular), en los que se recomienda una estatina de alta potencia.
- Sujetos sin enfermedad cardiovascular establecida ni diabetes, de entre 40 y 75 años, con un cLDL de 70-189 mg/dl, y con un riesgo estimado de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico  $\geq 7,5\%$ . En este grupo, se recomienda tratamiento con estatinas de moderada-alta potencia.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento según las guías americanas de la ACC/AHA del 2013. cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HD: hemodiálisis; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association; RCV: riesgo cardiovascular.

**Tabla 5.** Potencia de las estatinas según las Guías del ACC/AHA 2013

Estatinas de alta potencia	Estatinas de moderada potencia	Estatinas de baja potencia
Reducción del cLDL aproximadamente $\geq 50\%$	Reducción del cLDL aproximadamente de $\geq 30\%$ a $< 50\%$	Reducción del cLDL aproximadamente de $< 30\%$
Atorvastatina 40 y 80 mg Rosuvastatina 20 y 40 mg	Atorvastatina 10 y 20 mg Rosuvastatina 5 y 10 mg Simvastatina 20 y 40 mg Pravastatina 40 y 80 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina de liberación prolongada 80 mg Fluvastatina 40 mg (c/12 h) Pitavastatina 2 y 4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10 y 20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20 y 40 mg Pitavastatina 1 mg

cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association.

En el año 2017, la AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) y la ACE (*American College of Endocrinology*) actualizaron su guía de manejo de la dislipidemia y prevención de la enfermedad cardiovascular, que clasifica a los pacientes

según su riesgo cardiovascular estimado y fija unos objetivos de acuerdo a ello (similar a las guías europeas), pero con la diferencia fundamental de que, dentro de los pacientes con enfermedad cardiovascular documentada, identifica a un subgrupo de especial riesgo, siendo catalogados como de "riesgo extremo". Los grupos de riesgo y los objetivos de tratamiento se pueden ver en la tabla 6.

**Tabla 6.** Grupos de riesgo y objetivos de tratamiento según las guías de manejo de la dislipidemia y prevención de la enfermedad cardiovascular de la AACE/ACE (2017)

Categoría de riesgo	Factores de riesgo/Riesgo CV a 10 años	Objetivos de tratamiento (mg/dl)		
		cLDL	Col no-HDL	ApoB
Riesgo Extremo	- ECV progresiva, incluyendo angina inestable, en individuos con cLDL < 70 mg/dl. - Historia de ECV prematura (< 55 años en hombres, < 65 en mujeres). - ECV en pacientes con diabetes, HFH o IRC estadio 3 o 4.	< 55	< 80	< 70
Riesgo Muy Alto	- Historia de ECV u hospitalización reciente por un SCA, evento coronario, carotideo o vascular periférico; riesgo CV a 10 años > 20%. - Diabetes o IRC estadio 3-4 con 1 FRCV adicional. - HFH sin ECV documentada.	< 70	< 100	< 80
Riesgo Alto	- 2 o más FRCV, y riesgo CV a 10 años entre 10 y 20%. - Diabetes o IRC estadio 3-4 sin otros FRCV.	< 100	< 130	< 90
Riesgo Moderado	- 2 o menos FRCV y riesgo CV a 10 años < 10%.	< 100	< 130	< 90
Riesgo Bajo	- 0 FRCV.	< 130	< 160	NR

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HFH: hipercolesterolemia familiar heterocigota; IRC: insuficiencia renal crónica; SCA: síndrome coronario agudo.

El uso de otros parámetros lipídicos, como objetivo terapéutico en las guías, es más controvertido. A pesar de las evidencias crecientes respecto el papel de los triglicéridos (o las lipoproteínas ricas en triglicéridos) en la aterosclerosis, hasta la fecha, no hay ensayos clínicos específicamente diseñados para marcar cuál es el valor óptimo de triglicéridos para una correcta salud cardiovascular. A este respecto, tanto desde las guías europeas como norteamericanas, se marcan unos valores normales-óptimos de triglicéridos en < 150 mg/dl, pero no hacen recomendaciones claras en cuanto a su tratamiento en los pacientes con hipertrigliceridemia moderada, focalizándose sobre todo en las medidas higiénico-dietéticas. Lo que sí que hay que considerar en su tratamiento, es el potencial riesgo de pancreatitis aguda con cifras de triglicéridos muy elevadas (sobre todo, con cifras > 900-1.000 mg/dl). A este respecto, tanto desde la perspectiva europea como la norteamericana, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico específico cuando, después de las medidas higiénico-dietéticas, los triglicéridos son superiores a 500 mg/dl.

Con respecto a otros parámetros del metabolismo lipídico, a pesar que las guías americanas del 2013, no se pronuncian al respecto, las europeas sí que hacen algunas recomendaciones. La apolipoproteína B (apo B) está teniendo un protagonismo creciente, ya que es un marcador del número total de partículas aterogénicas. Algunos estudios sugieren que la apo B es mejor índice de enfermedad cardiovascular que el cLDL y el colesterol no-HDL, y refleja mejor el riesgo cardiovascular residual en los pacientes tratados. Además, la apo B también parece tener mayor poder discriminativo en la valoración del grado de adecuación del tratamiento, requiriendo mayor intensificación del tratamiento para alcanzar el objetivo de la apo B que el del cLDL y colesterol no-HDL. Así, las guías europeas postulan que la apo B podría ser utilizada como marcador alternativo de riesgo cardiovascular, en aquellos pacientes con hipertrigliceridemia, pudiendo ser utilizada como objetivo secundario del tratamiento (siendo sus objetivos < 80 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo y < 100 mg/dl en los de alto riesgo). Con respecto al cHDL y los cocientes apo B/apo A1 y colesterol no-HDL/cHDL, no se recomiendan como objetivos del tratamiento.

En general, el tratamiento de la dislipidemia se asienta sobre tres principios: 1) el tratamiento del proceso subyacente en la dislipidemia secundaria; 2) la dieta, la reducción de peso, el ejercicio físico y el abandono del hábito tabáquico, constituyen el elemento fundamental en la mayoría de sujetos con dislipidemia; 3) la utilización de hipolipemiantes debe considerarse, atendiendo al tipo y gravedad de la dislipidemia, y al riesgo cardiovascular global del paciente (tablas 4, 5 y 6).

## MEDIDAS TERAPÉUTICAS

### Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida deben incluir: un consumo calórico adecuado para alcanzar y mantener un peso ideal o

aceptable, aumentar la actividad física y el abandono del tabaco. En este sentido, existen varios suplementos o alimentos funcionales, que han mostrado efectos beneficiosos en las cifras de lípidos plasmáticos. Aunque los efectos de los cambios en el estilo de vida dependen, en gran medida, del grado de adherencia y de las características basales de los pacientes, son esenciales por los beneficios sobre la dislipidemia. Permiten reducir el número de pacientes que requieren tratamiento farmacológico, conseguir los objetivos con dosis más bajas y obtener efectos no alcanzables con los fármacos.

## Dieta y reducción del peso

La dieta es el principal factor exógeno que influye sobre los lípidos plasmáticos, y su optimización debe ser la medida inicial del tratamiento de cualquier dislipidemia. Los factores dietéticos más claramente implicados en el empeoramiento del perfil lipídico son la ingesta elevada de grasas saturadas y de colesterol, y el exceso de calorías. El consumo de alcohol influye de forma directa en los niveles de triglicéridos. Existen diversas tablas (siendo en nuestro medio la más utilizada la de la Sociedad Española de Arteriosclerosis) que clasifican los alimentos en tres grupos (recomendables, a limitar o desaconsejables), en función de su conveniencia, en el caso de dislipidemia. Como norma general, la mayor fuente de grasas debería derivar de los ácidos grasos mono insaturados y de los poliinsaturados  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 (si bien el consumo de estos últimos debería ser  $< 10\%$  de las calorías totales, por su conocido efecto deletéreo en la peroxidación de las lipoproteínas y el descenso del cHDL que provocan). Por sus efectos nocivos sobre la salud cardiovascular en general y los lípidos plasmáticos, se debería reducir al máximo las grasas trans. Con respecto al resto de grasas, las saturadas deberían constituir  $< 10\%$  de las calorías totales ( $< 7\%$  en los sujetos hipercolesterolemicos) y el colesterol debería ser  $< 300$  mg/día. En las situaciones en las que las concentraciones de triglicéridos son superiores a 1000 mg/dl, las grasas deben restringirse a menos del 10% las kcal ingeridas, siendo también en estas situaciones necesario suprimir el consumo de hidratos de carbono con un índice glucémico elevado. El consumo moderado de alcohol (20 g en hombres y 10 g en mujeres) es aceptable; sin embargo, este debe suprimirse totalmente, en caso de hipertrigliceridemia. El aporte energético total deberá reducirse, si existe sobrepeso u obesidad.

La eficacia de la dieta y la reducción de peso sobre los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos son claras, y está en relación con la reducción de la grasa saturada y la pérdida ponderal, independientemente de las medidas utilizadas para ello. Ahora bien, la reducción de triglicéridos y el aumento en el tamaño de las partículas LDL parecen depender más de la pérdida de peso, y la disminución de la concentración de cLDL, de la reducción de grasas saturadas y trans de la dieta.

Además de estas normas generales, existen algunos alimentos que cabe destacar por su potencial efecto hipocolesterolemiantes:

1. **Frutos secos:** el efecto de los frutos secos, especialmente las nueces, va mucho más allá de su mero efecto hipocolesterolemiantes. De hecho, en un ensayo clínico realizado en nuestro país en 7.447 sujetos (estudio *PREDIMED*, o *Prevención con Dieta Mediterránea*), se ha demostrado que una dieta mediterránea suplementada con frutos secos disminuye en casi el 30% los eventos cardiovasculares mayores. Centrándonos específicamente en sus efectos sobre los lípidos plasmáticos, un análisis de 25 estudios de intervención mostró que un consumo de 67 g de nueces al día se asociaba a una reducción del 5% del colesterol total, una reducción del 7% del cLDL, un aumento del 6% del cHDL y una reducción de los triglicéridos del 10% (únicamente en aquellos pacientes con triglicéridos  $> 150$  mg/dl), siendo estos efectos dosis-dependientes, y más pronunciados en aquellos sujetos con mayor cLDL y menor índice de masa corporal.
2. **Legumbres:** las legumbres son uno de los alimentos principales de la dieta mediterránea y algunos de sus componentes, como la fibra soluble y pequeñas cantidades de fitoesteroles, podrían tener un papel importante en su efecto hipocolesterolemiantes. De hecho, un metaanálisis de 10 estudios con más de 250 sujetos, ha mostrado que el consumo de legumbres se asocia a una reducción media del colesterol total de  $-11,8$  mg/dl ( $-16,1$  a  $-7,5$  mg/dl), y una reducción del cLDL de  $-8,0$  mg/dl ( $-11,4$  a  $-4,6$  mg/dl).

## Suplementos dietéticos y alimentos funcionales

Hay algunos suplementos o alimentos funcionales que se promulgan como beneficiosos para la gente con hipercolesterolemia y para mejorar el riesgo cardiovascular. La evidencia existente con estos productos, no obstante, se basa en estudios a corto plazo, pero hasta la fecha no hay ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar su beneficio cardiovascular. Los fitoesteroles y la levadura roja de arroz son los que tienen mayor evidencia científica y los más conocidos, pero existen otros que exponemos a continuación:

1. **Fitoesteroles:** los esteroles vegetales son una amplia variedad de moléculas estructuralmente similares al colesterol. Los principales fitoesteroles son el sitosterol, campesterol y estigmasterol, encontrándose de forma natural en los aceites vegetales y, en menor cuantía, en vegetales, frutas frescas, castañas, cereales y legumbres. En la década de los años 90, se inició el enriquecimiento de alimentos (alimentos funcionales) con mezclas de fitoesteroles, con el objetivo de reducir la

absorción intestinal de colesterol por desplazamiento. Diversos estudios han mostrado que el consumo de 1,5-3 g de fitoesteroles puede reducir el cLDL, entre un 8% y un 13%, sin modificación de los triglicéridos, y el c-HDL. Estos alimentos pueden utilizarse para potenciar el efecto de estatinas o fibratos. Los fitoesteroles están contraindicados en pacientes con sitosterolemia, y pueden interferir en la absorción de carotenoides y vitaminas liposolubles, que se puede compensar con una dieta adecuada. En las nuevas guías europeas del 2016 consideran que estos suplementos se podrían considerar en:

- a. Personas con cLDL elevado, de riesgo bajo o intermedio y que no son candidatos a tratamiento farmacológico.
  - b. Como adyuvante al tratamiento farmacológico en aquellos pacientes de alto y muy alto riesgo que no alcanzan los objetivos terapéuticos o son intolerantes a estatinas.
  - c. En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota > 6 años.
2. **Proteína de soja:** la proteína de soja tiene un efecto modesto en la reducción del cLDL (sobre todo, si sirve para sustituir el consumo de productos de origen animal), que puede ser de un 3-5%, más pronunciado en los pacientes con hipercolesterolemia.
  3. **Fibra dietética:** la evidencia científica actual demuestra que la fibra soluble presenta efectos beneficiosos con respecto al colesterol total y el cLDL. Los alimentos enriquecidos con este tipo de fibra son bien tolerados, recomendándose una dosis de 5-15 g por día, para obtener beneficios en la reducción del cLDL (alrededor del 5% de reducción).
  4. **Levadura roja de arroz:** la levadura roja de arroz ha sido utilizada como hierba medicinal durante décadas en China. Contiene estatina natural (monacolina K o lovastatina) y otras monacolinas que actúan inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, así como algunos fitoesteroles. Su efecto hipocolesteremiante ha sido testado en algunos ensayos clínicos a corto-medio plazo, siendo su efecto dosis-dependiente. Así, en uno de los estudios con más seguimiento (24 semanas) 1.800 mg de levadura de arroz rojo cada 12 horas (junto con un programa de medidas higiénico-dietéticas), reducían el colesterol total en un 15%, el cLDL, en un 21% y los triglicéridos en un 7%. Se podría considerar su uso en aquellos pacientes con cLDL elevado que no son candidatos a tratamiento farmacológico.
  5. **Otros compuestos (policosanoles, berberina, etc.):** En general, son compuestos poco estudiados y con resultados dispares, por lo que las guías europeas no recomiendan su uso como agente hipocolesteromiante.

## Ejercicio físico

Existen claras evidencias de que el ejercicio físico, moderado e intenso (caminar enérgicamente de 24 a 32 km/semana, que corresponde a un gasto calórico de 1.200 a 2.200 kcal/semana), influye favorablemente sobre el metabolismo lipídico de forma significativa, elevando el cHDL entre 2 y 8 mg/dl y reduciendo los triglicéridos entre 5 y 38 mg/dl, por lo que debe constituir un elemento importante del tratamiento.

## Abandono del tabaco

El abandono del hábito tabáquico, además de otros efectos beneficiosos en la reducción del riesgo cardiovascular, mejora el perfil lipídico, siendo uno de los elementos más eficaces en el incremento de cHDL.

## Control glucémico

En los pacientes con diabetes, especialmente en la diabetes mellitus tipo 2, la mejoría del control glucémico, independientemente de las medidas terapéuticas utilizadas, puede reducir las concentraciones de triglicéridos y cLDL, y aumentar las de cHDL y el tamaño de las partículas LDL. Además, algunos agentes hipoglucemiantes, como la metformina y, sobre todo las glitazonas, tienen efectos directos sobre los componentes de la dislipidemia. En un metaanálisis de 41 ensayos clínicos, la metformina, independientemente de la mejora en el control glucémico, no mostró ningún efecto beneficioso sobre el cHDL ni sobre los triglicéridos, pero parece disminuir el cLDL. En cuanto a las glitazonas, en la actualidad disponemos de abundante información de sus efectos sobre los diferentes componentes de la dislipidemia diabética. La pioglitazona ha demostrado aumentar el cHDL (+4,6 mg/dl de media en algunos metaanálisis), el tamaño de las LDL y disminuir las cifras de triglicéridos (-40 mg/dl). El efecto de algunos de los hipoglucemiantes aparecidos más recientemente no es tan importante y, de hecho, los inhibidores del DPP-IV han mostrado únicamente una modesta reducción del colesterol total, y los agonistas del receptor de GLP1, una mínima reducción de la lipemia postprandial y de la cifra de triglicéridos, y los iSGLT-2 un incremento leve tanto del cHDL como el cLDL.

## Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico desempeña un papel muy importante en el manejo de los pacientes con hipercolesterolemia, ya que mejora el perfil lipídico, retrasa la progresión de la aterosclerosis, estabiliza las placas propensas a la rotura, disminuye el riesgo de trombosis arterial y mejora el pronóstico cardiovascular, pero debe añadirse a los cambios del estilo de vida, antes comentados, y nunca debe ser el sustituto de ellos. En este apartado explicaremos los diferentes fármacos de uso habitual en la

práctica clínica para el abordaje de la dislipidemia y una aproximación al fármaco que se debería usar en un determinado paciente.

## Fármacos para el tratamiento de la dislipidemia (tabla 7)

**Tabla 7.** Características, eficacia y efectos adversos de los fármacos hipolipemiantes y las principales combinaciones

Fármaco	Tipo y dosis	Efecto sobre los lípidos	Efectos adversos	Contraindicaciones
ESTATINAS	Lovastatina 20-80 mg/día Pravastatina 20-40 mg/día Simvastatina 10-80 mg/día Fluvastatina 40-80 mg/día Atorvastatina 10-80 mg/día Rosuvastatina 5-40 mg/día Pitavastatina 1-4 mg/día	cLDL ⌘ 18-55% cHDL ⌘ 5-15% TG ⌘ 7-30%	Miopatía, ⌘ enzimas hepáticas. Aumento de riesgo de diabetes	Enfermedad hepática activa o crónica. Uso concomitante de fármacos <sup>1</sup> (relativa)
EZETIMIBA	Ezetimiba 10 mg/día	cLDL ⌘ 18-20% cHDL ⌘ 1-5% TG ⌘ 0-10%	Escasos	No descritas
FIBRATOS	Gemfibrozilo 900-1.200 mg/día Fenofibrato 160-200 mg/día Bezafibrato 400-600 mg/día	cLDL ⌘ 5-20% <sup>2</sup> cHDL ⌘ 5-35% TG ⌘ 20-50%	Erupción cutánea Dispepsia Litiasis biliar Miopatía	Enfermedad renal y hepática graves
RESINAS	Colestiramina 4-16 g/día Colestipol 5-30 g/día Colesvelam 2,5-3,75 g/día	cLDL ⌘ 15-25% cHDL ⌘ 3-5% TG = ⌘	Gastrointestinales Estreñimiento ⌘ Absorción de otros fármacos	Disbetalipoproteinemia TG > 400 mg/dl TG > 200 mg/dl (relativa)
ÁCIDO NICOTÍNICO	Ácido nicotínico + laropirant 1-2 g/día <sup>3</sup> Liberación inmediata 50 mg-4,5 g/día	cLDL ⌘ 5-20% cHDL ⌘ 15-25% TG ⌘ 20-40%	Vasodilatación cutánea Sofocos Cefalea Hiperglucemia	Enfermedad hepática Úlcera péptica Diabetes (relativa)
ÁCIDOS GRASOS ω-3	2-4 g/día	LDL = ⌘ cHDL = ⌘ TG ⌘ 20-45%	Dispepsia Disgeusia	Alergia al pescado
ESTATINAS Y EZETIMIBA	Estatinas a diferentes dosis Ezetimiba 10 mg/día	cLDL ⌘ 34-65% cHDL ⌘ 7-11% TG ⌘ 20-40%	Los de las estatinas	Las de las estatinas
ESTATINAS Y FIBRATOS	Diferentes combinaciones y dosis	cLDL ⌘⌘ cHDL ⌘ TG ⌘⌘	Mayor riesgo que la monoterapia, especialmente la miopatía	Las de cada fármaco
INHIBIDORES DE PCSK9	Evolocumab 140 mg/2 semanas o 420 mg/mes Alirocumab 75-150 mg/2 semanas	cLDL ⌘ 54-74% TG ⌘ 6-22% cHDL ⌘ 5-10% Lp(a) ⌘ 20-35%	Reacciones locales Nasofaringitis Síndrome pseudogripal	Escasas. Hipersensibilidad al compuesto.
INHIBIDORES DE PCSK9 Y ESTATINAS	Diferentes combinaciones y dosis	cLDL ⌘ 70-85% TG ⌘ 10-22% cHDL ⌘ 5-10%	Las de ambos fármacos	Las de cada fármaco

<sup>1</sup>Ciclosporina, macrólidos, ketoconazol, inhibidores del citocromo P450. <sup>2</sup>Puede ⌘ en hipertrigliceridemia. <sup>3</sup>Ácido nicotínico asociado a laropirant retirado del mercado.  
cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

### Estatinas

Las estatinas son los fármacos más ampliamente utilizados para el tratamiento de los pacientes con dislipidemia y de los que hay una mayor evidencia de beneficios en la morbimortalidad cardiovascular. Su mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa, bloqueando la conversión de la HMG-CoA en mevalonato, un paso precoz en la biosíntesis del colesterol a nivel hepático. Así, al disminuir la concentración intracelular de colesterol, incrementan el número de receptores de LDL a nivel del hepatocito, incrementando la depuración del LDL plasmático y de otras partículas aterogénicas que contienen apo B. Se recomienda administrarlos por la noche, ya que es cuando la actividad de la HMG-CoA reductasa es más alta, y su eficacia hipocolesterolemia es ampliamente reconocida, con unos efectos dosis-dependientes y diferentes, según el tipo de

estatina usada (tabla 8), que pueden ser un descenso del cLDL del 18-55%, un descenso de los triglicéridos de un 7-30% y un aumento del cHDL del 5-15%.

**Tabla 8.** Reducción de cLDL en función de estatina y dosis

Estatina	Dosis diaria				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
<b>Lovastatina</b>	-	21%	27%	31%	-
<b>Pravastatina</b>	-	22%	32%	34%	37%
<b>Fluvastatina</b>	-	-	22%	25%	35%
<b>Simvastatina</b>	26%	30%	38%	41%	-
<b>Atorvastatina</b>	-	39%	43%	50%	55%
<b>Rosuvastatina</b>	43%	49%	55%	58%	-
<b>Pitavastatina</b>	-	1 mg: 35%	2 mg: 39%	4 mg: 44%	-

cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.  
 Datos modificados de Weng TC et al. J Clin Pharm Ther. 2010.

Son muchos los ensayos clínicos que muestran su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares, algunos de los cuales se pueden ver en las tablas 1, 2 y 3. En el metaanálisis realizado por los CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*), usando los datos individuales de más de 170.000 pacientes en 26 ensayos clínicos, aleatorizados con estatinas, se evidenció una reducción del riesgo de eventos coronarios mayores del 21-22%, una reducción del riesgo de ictus del 17%, una reducción del 10% en la mortalidad, por cualquier causa, y del 20% de reducción de mortalidad por enfermedad coronaria, por cada 40 mg/dl (1,0 mmol/l) de reducción del cLDL, siendo similar este efecto por todos los subgrupos examinados.

Las estatinas, en general, son muy bien toleradas, y el porcentaje de efectos secundarios descritos en los estudios es muy bajo. Los tres efectos secundarios característicos son: toxicidad muscular, toxicidad hepática e incremento del riesgo de diabetes tipo 2. La toxicidad muscular con estatinas va desde las mialgias (síntomatología muscular sin elevación de CK, con unos porcentajes muy dispares entre los estudios epidemiológicos, pero que, en general, son del 5-10%), hasta la miopatía (síntomatología muscular con elevación de CK, frecuencia < 1/1.000 pacientes), que en su grado máximo puede desencadenar una rabdomiólisis, que puede provocar insuficiencia renal aguda y muerte (extremadamente infrecuente). Hay que tener en cuenta la función renal del paciente para seleccionar la estatina más adecuada (tabla 9), así como las interacciones con determinados fármacos para limitar este efecto secundario. La toxicidad hepática se caracteriza por elevación de las enzimas hepáticas (en un 0,5-2% de los pacientes tratados), que muy raramente desemboca en fallo hepático. En general, se aconseja reducir/suspender el tratamiento con las elevaciones persistentes de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad. Un efecto secundario que cada vez está teniendo más interés en la literatura médica, es el incremento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2, con el tratamiento con estatinas. Este aumento del riesgo está cifrado en algunos de los metaanálisis más importantes, en un 9%, lo que se traduce en un caso extra de diabetes por cada 255 pacientes tratados con estatinas durante 4 años, cifras ampliamente superadas por el beneficio en eventos y mortalidad cardiovascular de este tipo de fármacos. No obstante, se ha de comentar que este riesgo de incidencia de diabetes es mayor en aquellos sujetos con factores de riesgo de diabetes o con pre-diabetes, y con las estatinas más potentes, sugiriéndose un riesgo neutro con pravastatina o incluso una reducción de riesgo con pitavastatina.

**Tabla 9.** Dosis diarias de los fármacos hipolipemiantes más comunes en función del filtrado glomerular

Fármaco	Filtrado glomerular estimado (FGe)		
	> 60 ml/min	60-30 ml/min	< 30 ml/min
Atorvastatina	10-80 mg	10-80 mg	10-80 mg
Fluvastatina	20-80 mg	20-80 mg	20-40 mg*
Lovastatina	10-80 mg	10-80 mg	10-20 mg*
Pravastatina	10-40 mg	10-40 mg	10-20 mg
Rosuvastatina	5-40 mg	5-20 mg	5-10 mg**
Simvastatina	5-40 mg	5-40 mg	5-20 mg

**Tabla 9.** Dosis diarias de los fármacos hipolipemiantes más comunes en función del filtrado glomerular

Pitavastatina	1-4 mg	1-4 mg	1-2 mg
Ezetimiba	10 mg	10 mg	10 mg
Fenofibrato	96 mg	48 mg	Evitar
Gemfibrozilo	1.200 mg	600 mg	600 mg (Evitar si Fge < 15)
ω-3	2-4 g	2-4 g	2-4 g

\*Experiencia limitada con dosis superiores en FG <30 ml/min

\*\*Contraindicada según ficha técnica de la AEMPS.

## Inhibidores de la absorción del colesterol: ezetimiba

La ezetimiba es un fármaco que actúa inhibiendo la absorción de colesterol y fitoesteroles (como el sitosterol), a nivel intestinal, por su unión con la proteína NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like 1*). Se puede usar en monoterapia, aunque mayoritariamente se usa en combinación con estatinas, cuando no se consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos. En monoterapia, proporciona una reducción del cLDL del 18-20%, una reducción de los triglicéridos del 5-14% y un aumento del cHDL del 1-5%. Las reducciones de los lípidos plasmáticos, en combinación con estatinas, se muestran en la [tabla 6](#).

El uso de ezetimiba en los pacientes con hipercolesterolemia sufrió un retroceso al ser publicados los resultados del estudio *ENHANCE*, en el 2008, que mostró que en pacientes con hipercolesterolemia familiar, el añadir ezetimiba al tratamiento con simvastatina, en dosis de 80 mg/día, a pesar de reducir el cLDL en más del 16%, no se traducían en un retraso en la progresión de la aterosclerosis medido mediante grosor de la íntima-media carotídea y femoral. No obstante, en el año 2014 se dieron a conocer los resultados del estudio *IMPROVE-IT*, en el que se evaluó el efecto de añadir ezetimiba al tratamiento con simvastatina a dosis de 40 mg/día en más de 18.000 pacientes, con un evento coronario agudo y cLDL ≤ 125 mg/dl al tratamiento con simvastatina, en dosis de 40 mg/día. Ezetimiba mostró una reducción de eventos cardiovasculares del 6,4%, con una reducción del infarto agudo de miocardio del 13%, del ictus del 14% y del ictus isquémico del 21%. Este estudio es el primero en mostrar beneficios en la morbimortalidad cardiovascular de un fármaco añadido al tratamiento con estatinas. Con respecto a los efectos secundarios de ezetimiba, son escasos, y no hay diferencias frente a placebo.

## Resinas de intercambio aniónico

En general, son usadas conjuntamente con las estatinas en pacientes que no consiguen el objetivo de cLDL, en monoterapia. Actúan uniéndose a las sales biliares intestinales y aumentando su excreción en heces, lo que provoca un incremento de la conversión del colesterol en ácidos biliares, a nivel hepático. La disminución de colesterol intracelular, provoca un incremento de los receptores de LDL, con el consiguiente incremento de la depuración de cLDL plasmático. Produce una reducción del cLDL de un 15-25%, un leve incremento del cHDL (3-5%) y las cifras del triglicéridos se mantienen estables, aunque en algunos casos pueden incrementar. Todas ellas, y en especial colesevelam, la más novedosa de las resinas, mejora levemente el control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 2.

El estudio clave con las resinas de intercambio aniónico es el *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*, publicado en el año 1984, en el que 3.806 varones asintomáticos con hipercolesterolemia se aleatorizaron a colestiramina o placebo, observándose en el brazo de tratamiento una reducción del cLDL del 12%, con una reducción del infarto agudo de miocardio no fatal, y la mortalidad coronaria del 19% después de un seguimiento de 7,4 años.

Los efectos secundarios de estos fármacos son muy frecuentes, hecho que ha supuesto su utilización cada vez menor a favor de otros fármacos con un perfil mejor de eventos adversos. Los efectos gastrointestinales son muy frecuentes, cifrándose el estreñimiento en un 30% de los pacientes tratados (menos con colesevelam). Las interacciones con otros fármacos también son uno de sus mayores problemas, ya que interfieren con la absorción de multitud de compuestos.

## Anticuerpos monoclonales anti-PCSK9

Recientemente (mediados del 2015), una nueva familia de fármacos ha sido aprobada para el tratamiento de la dislipidemia, compuesta por dos moléculas: evolocumab y alirocumab. Su mecanismo de acción es a través del bloqueo sobre la proproteína convertasa subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9). Esta proteína se une al receptor de LDL a nivel hepático y fomenta su degradación. Su

inhibición produce un aumento del número de receptores disponibles en la superficie de las células hepáticas con la consiguiente incremento en la depuración del cLDL plasmático. Esto se traduce en un descenso del cLDL entre 54-74% (añadido a estatinas), descenso de los triglicéridos entre 6-22% e incremento del c-HDL entre 5-10%. Asimismo, se acompaña de un descenso aproximado del 20-35% de la Lp(a).

Por el momento sólo disponemos del estudio FOURIER, publicado a principios del 2017, que evaluó la eficacia de los anti-PCK9 en la reducción de eventos cardiovasculares. En él, se estudió el efecto de evolocumab en más de 27.000 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida en tratamiento con estatinas a máxima dosis tolerada con o sin ezetimiba. Evolocumab mostró una reducción del riesgo de eventos coronarios mayores del 15%, una reducción del riesgo de infarto de miocardio del 27%, reducción del riesgo de ictus del 21% y un 22% de reducción en el riesgo de revascularización coronaria (sin diferencias mayores entre los que presentaban diabetes o no).

Se trata de fármacos de administración subcutánea bisemanal o mensual, lo que conlleva que uno de los principales efectos secundarios sean reacciones locales de la zona de inyección como eritema, dolor y hematoma. Otro de los efectos secundarios frecuentes es la aparición de nasofaringitis y síndrome seudogripal. Los pacientes en tratamiento con estos fármacos pueden alcanzar cifras de cLDL muy bajas postulándose, por estudios previos, que ello podría tener un posible efecto deletéreo sobre la función cognitiva. A fin de evaluar este posible efecto adverso grave se acaba de publicar el estudio EBBINGHAUS (agosto 2017) realizado en un subgrupo de pacientes del estudio FOURIER. De manera prospectiva se evaluó mediante tests neuropsicológicos la función cognitiva sin encontrarse diferencias significativas respecto a placebo a los 19 meses del seguimiento.

## Fibratos

Estos fármacos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Actúan como agonistas del receptor  $\alpha$  activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- $\alpha$ ), regulando varios pasos del metabolismo lipídico. En los estudios, el uso de fibratos se ha asociado a una reducción marcada de los triglicéridos (20-50%) y a un incremento moderado del cHDL (5-35%), siendo el descenso del cLDL variable, llegando a ser del 5-20% (más con fenofibrato que con gemfibrozilo), pero en algunos casos, sobre todo en hipertrigliceridemias graves, pueden llegar a incrementar algo sus cifras. También incrementan el tamaño de las lipopartículas de LDL.

La evidencia científica de reducción de eventos cardiovasculares con los fibratos, hasta la fecha, es contradictoria, sobre todo en los estudios realizados con fibratos añadidos a estatinas (tablas 2 y 3). Así, un metaanálisis de 18 ensayos clínico aleatorizados, comparando fibratos con placebo (con una muestra de más de 45.000 pacientes, si bien únicamente dos incluían pacientes en tratamiento con estatinas) ha mostrado que el uso de fibratos se asocia a un 10% de reducción de eventos cardiovasculares mayores y un 13% de eventos coronarios, pero no tiene efectos beneficiosos en el ictus, la mortalidad de causa cardiovascular y la mortalidad total. De hecho, los análisis *post hoc* de algunos ensayos clínicos han mostrado que el efecto beneficioso de estos fármacos sería mayor en aquellos sujetos con triglicéridos elevados y cHDL bajo. No obstante, no hay ensayos clínicos realizados hasta la fecha que hayan estudiado el efecto de la combinación estatinas-fibratos en este tipo de pacientes.

Los fibratos, por su metabolismo hepático y su excreción renal, están contraindicados en la insuficiencia hepática y renal avanzadas. Con respecto a los efectos secundarios, los más frecuentes son de la esfera gastrointestinal (dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea) y la erupción cutánea. Los fibratos también se han asociado a incremento de litiasis biliar (sobre todo, clofibrato), elevaciones de las transaminasas y miopatía. Esta última, sobre todo se ha evidenciado con el uso concomitante con estatinas (en este marco, el tratamiento con fenofibrato tiene un perfil de seguridad mejor que gemfibrozilo).

## Ácidos grasos $\omega$ -3

Los ácidos grasos  $\omega$ -3 (ácido eicosapentaenoico o EPA, y ácido docosahexaenoico o DHA) son componentes del aceite de pescado, y han sido utilizados en dosis altas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. El mecanismo de acción no es del todo conocido, pero en parte es por su habilidad para interaccionar con los PPAR y por reducir la secreción de apo B. Su efecto predominante es la disminución de los triglicéridos (20-45%), siendo el efecto sobre otros parámetros lipídicos de menor cuantía: incremento leve del cHDL del 5% y escaso efecto sobre el cLDL.

Los primeros estudios realizados con ácidos grasos  $\omega$ -3 fueron esperanzadores, ya que en el estudio *GISSI Prevention Study*, publicado en el año 1999, mostró que el aceite de pescado en dosis bajas (aproximadamente, 1 g/día), redujo el riesgo de muerte súbita en un 45% y de mortalidad total en un 20%, y el estudio *JELIS* (en población japonesa) publicado en el año 2007, mostró que el tratamiento con EPA, altamente purificado, reducía los eventos coronarios mayores en un 19%. Ello llevó a que muchas guías de práctica clínica recomendaron los ácidos grasos  $\omega$ -3 para reducir la mortalidad y el riesgo cardiovascular. No obstante,

estudios recientes en pacientes con eventos cardiovasculares previos y dosis menores de 500 mg/día de EPA/DHA (Estudio *Alpha ω*, 2010), en pacientes con alto riesgo cardiovascular con pre-diabetes o diabetes y dosis de 1 g/día (Estudio *ORIGIN*, 2012), o en pacientes con alto riesgo cardiovascular o eventos cardiovasculares previos y dosis de 1 g/día (*The Risk and Prevention Study*, 2013), no han mostrado beneficios cardiovasculares. Por tanto, la evidencia de estos fármacos no está clara, pero parece que su efectividad no es tan buena como mostraron los primeros estudios.

Los efectos secundarios con este fármaco son escasos y únicamente están contraindicados en los pacientes con alergia conocida al pescado. Por su efecto antitrombótico, podrían incrementar el riesgo de sangrado en aquellos pacientes en tratamiento antiagregante (aspirina o clopidogrel), pero este hecho no se ha demostrado en los ensayos clínicos.

## Ácido nicotínico

El ácido nicotínico se ha usado en el tratamiento de la dislipidemia desde hace más de 40 años. Su principal mecanismo de acción es la disminución de la producción y liberación de las VLDL; asimismo, también disminuye la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo a la circulación. Los efectos en los lípidos plasmáticos se cifran en una reducción del 5-20% en el cLDL, un aumento del cHDL del 15-25% y un descenso de los triglicéridos del 20-40%. Asimismo, es uno de los pocos agentes que también disminuye la Lp(a).

Los primeros estudios, realizados con niacina, mostraron mejorías en los eventos cardiovasculares e incluso, algunos, en la mortalidad de causa cardiovascular (todos ellos realizados en pacientes que no estaban tomando previamente estatinas). No obstante, dos estudios recientes han evaluado el uso de ácido nicotínico de liberación prolongada (Estudio *AIM-HIGH*, publicado en el año 2011), y del ácido nicotínico de liberación prolongada con laropirant (Estudio *HPS2-THRIVE*, publicado en el año 2014) en pacientes en tratamiento previo con estatinas, sin mostrar beneficios desde el punto de vista cardiovascular. Ello ha servido para que el ácido nicotínico, asociado a laropirant, fuese retirado en Europa a principios del año 2013 por su futilidad, existiendo únicamente en estos momentos como formulación magistral en nuestro país.

Los efectos secundarios más característicos del ácido nicotínico son la rubefacción cutánea y los efectos gastrointestinales, aunque gran parte de estos efectos se mitigan, de forma considerable, con las presentaciones de liberación prolongada o su asociación a laropirant (un antagonista del receptor de prostaglandina D2 del subtipo 1 que reduce la vasodilatación, inducida por el incremento de prostaglandinas, inducido por el ácido nicotínico), si bien recordemos no está disponible en nuestro país. Otros efectos adversos son la hiperglucemia y la cefalea.

## Otros fármacos menos comunes:

Se disponen de otros fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia que tienen su uso restringido a sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigota:

- **Lomitapida:** es un inhibidor vía oral de la *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP), aprobado en 2013 por la *European Medicines Agency* (EMA). Esta enzima se encarga del ensamblaje del colesterol esterificado, triglicéridos y apo B para la formación y secreción de VLDL en el hígado (precursores del cLDL). Sólo o en combinación con otros tratamientos reduce el cLDL entre un 40-50%. Los efectos adversos observados son elevación de transaminasas y esteatosis hepática. Debido a su metabolismo hepático a través del citocromo P450 (CYP 3A4), incrementa las concentraciones de estatinas (sólo aquellas con metabolismo hepático) en plasma por lo que deben ajustarse dosis para evitar efectos secundarios a estas.
- **Mipomersen:** es un oligonucleótido antisentido de la síntesis de ApoB de administración subcutánea. Reduce los niveles de apoB y consecuentemente los de VLDL y cLDL. Los estudios clínicos han mostrado un descenso entre 25-36% en los niveles de cLDL. Los efectos secundarios observados son los asociados a su administración, síndrome pseudogripal, elevación de transaminasas y esteatosis hepática. Actualmente sólo tiene aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA). La EMA denegó la comercialización debido al alto número de casos que abandonaron el tratamiento, la gravedad de la patología hepática observada y notificaciones de eventos cardiovasculares.

## Selección del tratamiento farmacológico hipolipemiante y combinaciones de fármacos

Sin lugar a dudas, los fármacos con mayor evidencia científica son las estatinas, y eso hace que sean el tratamiento de elección, en la mayoría de las guías clínicas, para el tratamiento de los pacientes con dislipidemia o elevado riesgo cardiovascular. No obstante, hay algunas situaciones concretas, como son los pacientes con diabetes mellitus o síndrome metabólico con cLDL

moderadamente incrementado, e hipertrigliceridemia y cHDL bajo, o los pacientes con hipertrigliceridemia grave, que requieren un abordaje diferente, y que explicaremos más adelante.

En los pacientes con eventos cardiovasculares previos, alto riesgo cardiovascular o cLDL elevado, el uso de estatinas es de primera elección, dejando el ezetimiba o los inhibidores de PCSK9 (y las resinas de intercambio aniónico) como tratamiento complementario para aquellos pacientes que no alcanzan el objetivo terapéutico con las dosis máximas de estatinas o presentan intolerancia a estas (figura 2). La selección de la estatina y de la dosis (por lo menos, desde la perspectiva de las guías europeas) debe hacerse según la reducción necesaria del cLDL para alcanzar los objetivos terapéuticos (tabla 8). La ezetimiba y las resinas pueden ser una alternativa en los pacientes con hipercolesterolemia moderada, en los que la reducción de un 15-20% del cLDL permite alcanzar los objetivos terapéuticos, si bien la evidencia clínica, en monoterapia, es mucho menor con estos fármacos (y nula con la ezetimiba). La combinación de 10 mg de ezetimiba con dosis bajas (10 mg) de simvastatina o atorvastatina consigue reducciones adicionales del cLDL de alrededor del 20%, equiparables a las obtenidas cuadruplicando la dosis de estatina. Considerando las curvas dosis-respuesta de las estatinas (reducción del 6% de cLDL por cada duplicación de dosis de estatina), y el miedo a los efectos secundarios de las dosis altas de estatinas, se ha llegado a considerar terapéuticamente más eficaz y seguro añadir el ezetimiba, en dosis bajas-medias de estatina, que titular la estatina en dosis máximas. Sin embargo, en la actualidad existe abundante y creciente evidencia de la eficacia de las estatinas en dosis altas, sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular y su seguridad. No obstante, en caso de ser necesaria la adición de un segundo fármaco a las estatinas por mala tolerancia en dosis altas o por elevaciones muy marcadas del cLDL, como es el caso de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, la ezetimiba y los inhibidores de PCSK9 (más aún después de la publicación de los estudios IMPROVE-IT y FOURIER, tabla 2) serían los tratamientos de elección (pudiendo usar asimismo las resinas, limitadas por sus frecuentes efectos secundarios). Se ha de remarcar en este contexto los pacientes con diabetes tipo 2 y un evento coronario reciente. En este subgrupo, el tratamiento con ezetimiba añadido a estatinas parece ser de especial utilidad. De hecho, en un subanálisis del estudio IMPROVE-IT se ha mostrado que la reducción relativa de riesgo al añadir ezetimiba en este tipo de pacientes era de un 14%, significativamente más elevada que el 6,4% de la cohorte total. En algunos pacientes seleccionados (sobre todo en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en prevención secundaria) puede ser necesario tratamiento triple (estatinas + ezetimiba + inhibidores de PCSK9) para alcanzar los objetivos terapéuticos.



asociaciones de fibratos con ácidos grasos  $\omega$ -3, en dosis altas para reducir el riesgo de pancreatitis. En situaciones extremas, o de hipertrigliceridemias familiares, se ha utilizado la plasmaféresis para reducir rápidamente los niveles de triglicéridos.

## Bibliografía

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
3. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, 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(Supplement 2):1-87.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) 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(9841):581-90.
5. Ellis KL, Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Progress in the care of common inherited atherogenic disorders of apolipoprotein B metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(8):467-84.
6. Weng T-C, Yang Y-HK, Lin S-J, Tai S-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Apr;35(2):139-51.
7. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. In: Liu M, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2015. p. CD009580.
8. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events. *JAMA*. 2012;308(10):1024.
9. Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng L, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005367.
10. Cupido AJ, Reeskamp LF, Kastelein JJP. Novel lipid modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(4):367-73.