

HOT TOPICS

EN ARTERIOSCLEROSIS

COLESTEROL LDL EN LA DIANA

Avances en el tratamiento
por vía oral

COORDINADOR

■ Carlos Guijarro Herraiz



PERMANER
www.bermanver.com

HOT TOPICS

EN ARTERIOSCLEROSIS

COLESTEROL LDL EN LA DIANA

Avances en el tratamiento
por vía oral

COORDINADOR

■ Carlos Guijarro Herraiz



PERMANER
www.permayer.com



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2024 P. Permanyer

Mallorca, 310

08037 Barcelona, España

permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-10072-47-3

Dep. Legal: B-11.918-2024

Ref.: 10044AMAD240

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Natalia Andreychuk

*Unidad de Medicina vascular y Metabolismo
Hospital Universitario Sant Joan
Universidad Rovira i Virgili
Reus, Tarragona*

Luis M. Blanco-Colio

*Laboratorio de Patología Vascul ar y CIBERCV
Instituto de Investigación Sanitaria
Fundación Jiménez Díaz
Madrid*

Ana González-Lleó

*Unidad de Medicina Vascul ar y Metabolismo
Hospital Universitario Sant Joan
Universidad Rovira i Virgili
Reus, Tarragona*

Daiana Ibarretxe Gerediaga

*Unidad de Medicina Vascul ar y Metabolismo
Hospital Universitario Sant Joan
Universidad Rovira i Virgili
Reus, Tarragona*

Carlos Lahoz Rallo

*Unidad de Lípidos y Riesgo Vascul ar
Servicio de Medicina Interna
Hospital La Paz-Carlos III
Madrid*

José María Mostaza Prieto

*Unidad de Lípidos y Riesgo Vascul ar
Servicio de Medicina Interna
Hospital La Paz-Carlos III
Madrid*

Juan José Tamarit García

*Consorcio Hospital General Universitario
de Valencia
Valencia*

Abreviaturas



AB	ácido bempedoico	HDL	lipoproteína de alta densidad
ABCA1	<i>ATP-binding cassette A1</i>	HF	hipercolesterolemia familiar
ABCG1	<i>ATP-binding cassette G1</i>	HMG	3-hidroxi-3-metilglutaril
ACL	adenosina trifosfato-citrato liasa	HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
ADP	adenosín difosfato	HR	<i>hazard ratio</i>
AMP	adenosín monofosfato	IM	infarto de miocardio
ApoA-1	apolipoproteína A 1	INSIG	proteína del gen inducido por insulina
ARNm	ARN mensajero	iPCSK9	inhibidor proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
ATP	adenosín trifosfato	LCAT	lectina colesterol aciltransferasa
BUN	nitrógeno ureico	LDL	lipoproteína de baja densidad
c-HDL	colesterol HDL	Lp(a)	lipoproteína (a)
c-LDL	colesterol LDL	MACE	evento adverso cardiovascular mayor
c-LRT	colesterol de las lipoproteínas ricas en triglicéridos	MVA	ácido mevalónico
CETP	proteína de transferencia de ésteres de colesterol	NNT	número necesario para tratar
CK	creatinfosquinasa	OAT2	transportador del anión orgánico 2
CoA	coenzima A	PCRus	proteína C-reactiva ultrasensible
CoQ10	coenzima Q10	PCSK9	proproteína convertasa subtilisina kexina 9
CV	cardiovascular	RCV	riesgo cardiovascular
EAC	estudio aleatorizado y controlado	RLDL	receptor de LDL
ECV	enfermedad cardiovascular	SCAP	proteína activadora de escisión de SREBP
EVA	enfermedad vascular ateromatosa	SR-BI	Receptor <i>scavenger</i> B1
FPP	farnesil pirofosfato	SRE	elemento regulado por esteroides
GDP	guanosín difosfato	SREBP	proteína de unión a elementos reguladores de esteroides
GGPP	geranilgeranil pirofosfato	TCA	ciclo ácidos tricarbóxicos
GTP	guanosín trifosfato	VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad
HbA1c	hemoglobina glicosilada		
HFHe	hipercolesterolemia familiar heterocigótica		

Índice



Prólogo	IX
<i>Carlos Guijarro Herraiz</i>	
<i>Capítulo 1</i>	
Síntesis y eliminación del colesterol	1
<i>Luis M. Blanco-Colio</i>	
<i>Capítulo 2</i>	
Colesterol LDL: agente causal de arteriosclerosis	9
<i>Daiana Ibarretxe Gerediaga, Natalia Andreychuk y Ana González-Lleó</i>	
<i>Capítulo 3</i>	
Barreras y oportunidades en el control del colesterol LDL	19
<i>Carlos Lahoz Rallo y Jose María Mostaza Prieto</i>	
<i>Capítulo 4</i>	
Ácido bempedoico y prevención cardiovascular	27
<i>Juan José Tamarit García</i>	



Las enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente consecuencia del desarrollo de arteriosclerosis, son la principal causa de muerte en el mundo occidental y cada vez más en países en vías de desarrollo, por lo que su relevancia mundial es incuestionable^{1,2}. En nuestro medio, las complicaciones cardiovasculares son una causa más frecuente de muerte en las mujeres que en los hombres, siendo el ictus la forma predominante de manifestación en las mujeres³.

El papel etiológico de la elevación del colesterol LDL (c-LDL) en el desarrollo de la arteriosclerosis, propuesto hace más de 100 años, ha sido confirmado rotundamente por la acumulación de evidencia epidemiológica, genética, fisiopatológica y estudios de intervención^{4,5}. Se estima que la principal contribución a la disminución de la morbimortalidad cardiovascular en los países desarrollados es atribuible al mejor control de los factores de riesgo y muy notablemente a la introducción de las estatinas, fármacos potentes y eficaces para el control de la hipercolesterolemia⁶.

Las estatinas componen el núcleo del tratamiento hipolipemiente mediante su acción inhibitoria de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la síntesis del ácido mevalónico, precursor del colesterol y otros compuestos importantes en la biología de todas las células del organismo.

En el capítulo 1 de esta obra se aborda la vía del ácido mevalónico, su regulación y los compuestos que se derivan del mismo: isoprenoides, dolicol, ubiquinona, colesterol y hormonas esteroideas, entre otros. Es de resaltar que esta vía está presente en todas las células del organismo⁷, lo que es una clara expresión de la importancia de los compuestos que se derivan de la misma. Curiosamente, si bien todas nuestras células son capaces de sintetizar colesterol, ninguna es capaz de degradarlo enzimáticamente: el colesterol es indestructible. Para eliminarlo, el organismo debe dirigirlo al hígado para excretarlo a la vía biliar y eliminarlo en las heces. Los principales fármacos hipolipemiantes actúan en último término favoreciendo la expresión hepática del receptor de LDL, aumentando su captación hepática y retirada de la circulación.

En el capítulo 2 se aborda de modo amplio toda la evidencia científica que soporta el papel etiológico del c-LDL en el desarrollo de la arteriosclerosis: genética, epidemiológica y de estudios de intervención^{4,5}. La evidencia acumulada no solo establece su papel etiológico, sino que define que el beneficio en términos de reducción de complicaciones cardiovasculares se relaciona con la reducción en cifras absolutas del c-LDL, de modo coherente en los estudios de intervención con estatinas, ezetimiba, inhibidores de PCSK9 y recientemente ácido bempedoico⁸.

A pesar del amplio arsenal terapéutico disponible, en estudios recientes se confirma que la inmensa mayoría de los pacientes de alto riesgo no alcanzan los objetivos terapéuticos aconsejados por las

guías internacionales⁹. En el capítulo 3 se describen las barreras y oportunidades en el control del c-LDL, entre las que destacan la «intolerancia» a las estatinas y la adherencia deficiente al tratamiento hipolipemiente. Asimismo, se repasan las opciones de tratamiento hipolipemiente de alta intensidad alcanzable con medicación oral.

Por último, en el capítulo 4 se revisa la eficacia y la seguridad del tratamiento con ácido bempedoico, con la referencia principal del estudio *CLEAR Outcomes*⁸, que ofrece una nueva opción de tratamiento hipolipemiente mediante una inhibición selectiva hepática de la síntesis de colesterol, con especial interés para pacientes intolerantes a las estatinas y como complemento terapéutico a los pacientes tolerantes a las estatinas que no alcanzan los objetivos terapéuticos. Recientemente tanto la *Food & Drug Administration* (FDA) como la *European Medicines Agency* (EMA) han aprobado la indicación del uso del ácido bempedoico para la reducción de las complicaciones cardiovasculares, no simplemente como fármaco hipocolesterolemiente.

El control del c-LDL con medicación oral no agota las opciones de tratamiento con esta diana terapéutica. El bloqueo de la acción de PCSK9 mediante anticuerpos monoclonales, pequeños ARN de interferencia e inhibidores orales de PCSK9 son tratamientos de interés cuya descripción escapa la dimensión de esta monografía. Del mismo modo, otras alteraciones lipídicas –triglicéridos, dislipemia aterogénica, lipoproteína (a)–, así como el abordaje de la inflamación, también desbordan la dimensión de esta publicación.

En cualquier caso, confiamos que la lectura de estos capítulos resulte atractiva para los lectores de los *Hot Topics*, ayude a comprender la relevancia del control del c-LDL y sitúe en un lugar adecuado un nuevo fármaco inhibidor de la vía del ácido mevalónico, de manera que contribuya a mejorar el pronóstico de nuestros pacientes con un abordaje hipocolesterolemiente más completo.

Carlos Guijarro Herraiz

Consulta de Riesgo Vascular

Unidad de Medicina Interna

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Universidad Rey Juan Carlos

BIBLIOGRAFÍA

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85.
2. Defunciones por causa de muerte (lista reducida), mes de defunción y sexo. Años 2018-2022. INE. [Acceso el 9 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=55863>
3. Guijarro C, Mauri M, Briongos Figuero S, García Pastor A. Ictus y mujer. Libro blanco. Salud y género. 1.ª ed. Madrid: Observatorio de Salud y Estudio de Comunicación; 2024. p. 101-32.
4. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30.
5. Guijarro C, Cosin-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arteriosclerosis*. 2021;33(1):25-32.
6. Wijeyundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Velde G van der, et al. Association of Temporal Trends in Risk Factors and Treatment Uptake With Coronary Heart Disease Mortality, 1994-2005. *JAMA*. 2010;303(18):1841-7.
7. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343(6257):425-30.
8. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(15):1353-64.
9. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2023;29.



Síntesis y eliminación del colesterol

Luis M. Blanco-Colio

¿QUÉ ES LA VÍA DEL ÁCIDO MEVALÓNICO*?

El colesterol intracelular debe mantenerse constante y puede proceder de la captación mediada por los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o puede ser sintetizado *de novo* a partir de acetil-coenzima A (CoA) por la vía del ácido mevalónico (MVA) (Figs. 1 y 2). La importancia biológica de esta vía la atestigua su presencia en todas las células del organismo humano y su estrecha regulación. La regulación correcta y precisa de la vía del MVA es esencial para garantizar la producción continua de derivados del MVA y para evitar que las células acumulen productos finales tóxicos, incluido el propio colesterol¹. La biosíntesis del MVA se lleva a cabo en el citosol y comienza con la conversión de acetil-CoA en acetoacetil-CoA mediante la acción de una tiolasa. El acetil-CoA se puede obtener de diferentes fuentes, como la glucólisis, la oxidación de aminoácidos cetogénicos, la β -oxidación de los ácidos grasos, y a partir de citrato, procedente del ciclo de los ácidos tricarbóxicos (ciclo de Krebs) que tiene lugar en la mitocondria, por la acción de la ATP-citrato liasa (Fig. 1). El siguiente paso es la generación de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG) CoA a partir de una molécula de acetoacetil-CoA y una de acetil-CoA, reacción catalizada

por la HMG-CoA sintetasa. El principal punto de regulación de la síntesis del colesterol en la vía del MVA implica la reducción de HMG-CoA a mevalonato (forma ionizada del MVA), reacción catalizada por la HMG-CoA reductasa. A partir del mevalonato se producen isoprenoides, dolicol, ubiquinona, colesterol y otros productos derivados del mismo (hormonas esteroideas, oxisteroles, vitamina D, ácidos biliares), que son reguladores esenciales del metabolismo celular². Estas moléculas son necesarias para la formación de membranas (colesterol), la correcta función de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (ubiquinona), la N-glicosilación proteica (dolicol), el anclaje de proteínas a la membrana celular (isoprenoides) y los secuestradores de radicales libres (ubiquinona)³.

Por lo tanto, el MVA es una molécula fundamental en la producción de diversos compuestos esenciales para la estructura y función de las membranas biológicas, además de desempeñar un papel clave en la señalización celular y la homeostasis. El conocimiento de la vía del MVA no solo ha permitido comprender procesos celulares fundamentales, sino que también ha conducido al desarrollo de intervenciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares mediante la inhibición de la síntesis intracelular del colesterol.

* El mevalonato es la sal del ácido mevalónico. A efectos metabólicos pueden considerarse equivalentes, por lo que con frecuencia ambos términos se usan indistintamente.

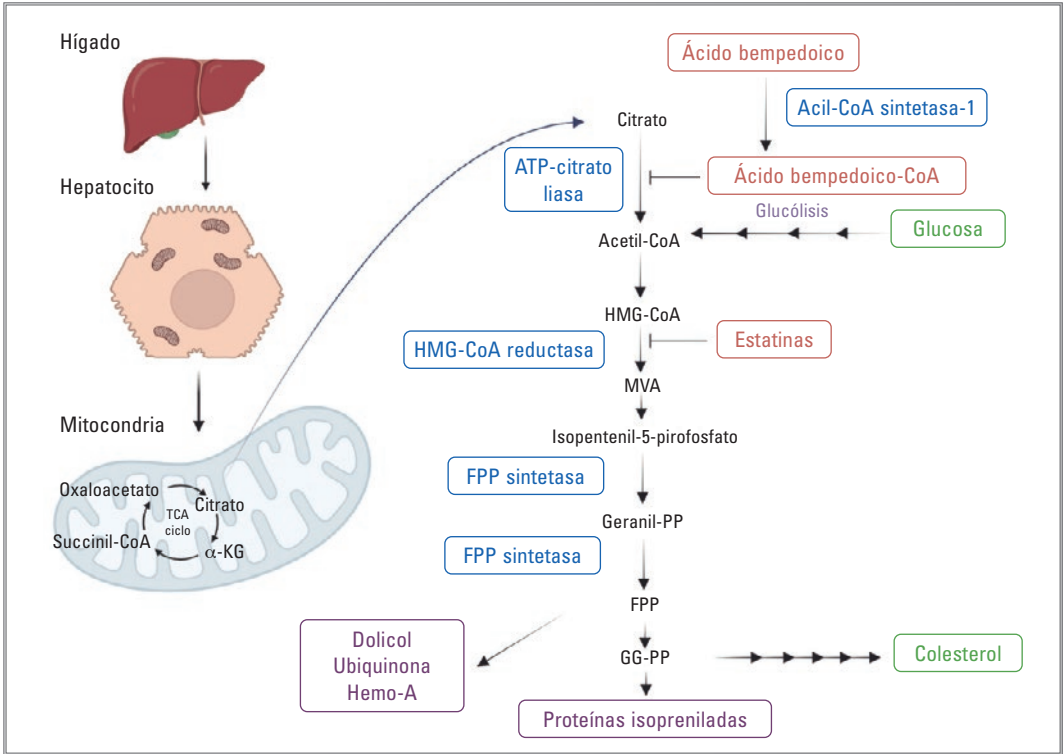


Figura 1. Esquema de la vía del MVA. El acetil-CoA procedente de la glucólisis, la oxidación de aminoácidos cetogénicos, la β -oxidación o el citrato se transforma en HMG-CoA, que es utilizado por la enzima HMG-CoA reductasa para sintetizar MVA. El MVA se metaboliza en FPP, un precursor del colesterol y los esteroides. El FPP también se transforma en GGPP. Ambos, FPP y GGPP, se utilizan para la modificación postraduccional de proteínas, incluida la N-glicosilación y la prenilación de proteínas. A partir de FPP también se sintetizan otras moléculas como dolicol, ubiquinona y hemo-A. TCA: ciclo ácidos tricarboxílicos.

¿QUÉ ES LA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL-COENZIMA A REDUCTASA?

La vía biosintética del MVA está regulada por diferentes mecanismos transcripcionales y post-transcripcionales, incluyendo la modulación transcripcional de genes, traducción de ARN mensajero (ARNm), degradación de proteínas y actividad enzimática. La HMG-CoA reductasa es la principal enzima reguladora de esta vía, catalizando el paso limitante de HMG-CoA a mevalonato, lo que la convierte en una diana importante para regular la actividad de la vía³. El gen humano *hmgr*, que codifica la única HMG-CoA reductasa

humana, se localiza en el cromosoma 5 (5q13.3-5q14) y tiene una longitud de más de 24,8 kilobases (kb). A nivel transcripcional, la síntesis del ARNm de la HMG-CoA reductasa está regulada por una familia de proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP) denominados SREBP1 y SREBP2¹. Mientras que la SREBP1 se ha asociado claramente con la homeostasis del colesterol y los ácidos grasos, la SREBP2 interviene principalmente en la síntesis y absorción del colesterol. Cuando la concentración intracelular de esteroides aumenta, las SREBP se mantienen inactivas en el retículo endoplasmático. Sin embargo, cuando los niveles disminuyen, las SREBP sufren un cambio conformacional permitiendo su

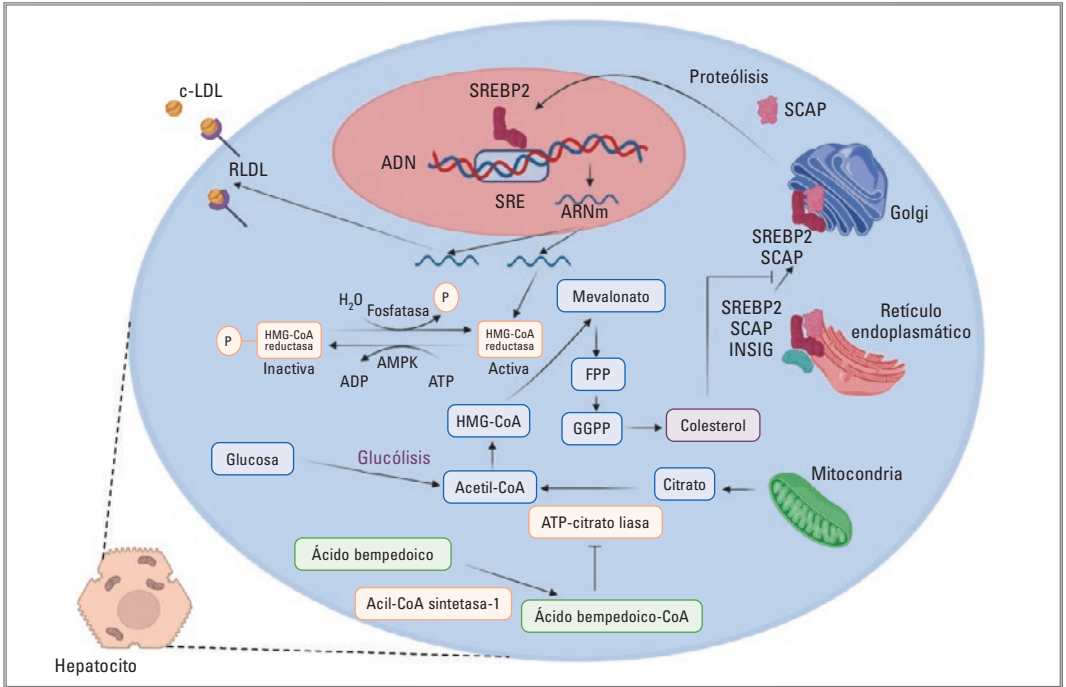


Figura 2. Regulación de la HMG-CoA reductasa y de los receptores de c-LDL. El contenido intracelular de colesterol está altamente regulado y controlado por las SREBP. SREBP se mantiene unida a la SCAP y a la INSIG en el retículo endoplasmático cuando los niveles intracelulares de colesterol son altos. La disminución de los niveles de colesterol provocará la escisión de SREBP del complejo SREBP/SCAP/INSIG y su posterior degradación proteolítica, lo que le permitirá pasar al núcleo y activar la expresión génica de los genes que regula como la HMG-CoA reductasa y el receptor de LDL. El incremento de los niveles intracelulares de esteroides puede también aumentar la fosforilación de la HMG-CoA reductasa, provocando su inhibición. El mecanismo principal de la acción hipolipémica del ácido bempedoico (su forma activa es generada a través de la acción de la acil-CoA sintetasa, la cual se expresa mayoritariamente en el hígado, y no en el músculo) y de las estatinas es el aumento del RLDL, cuya internalización restaura los niveles intracelulares de colesterol y, por lo tanto, disminuye los niveles circulantes de c-LDL. SRE: elemento regulado por esteroides.

traslocación al aparato de Golgi. Allí sufrirán un procesamiento proteolítico dando lugar a su forma activa, la cual se translocará al núcleo, uniéndose a los promotores de los genes que regulan, iniciando la transcripción y síntesis de proteínas implicadas en la biosíntesis de metabolitos derivados de acetil-CoA, como la HMG-CoA sintetasa, la HMG-CoA reductasa, la farnesil pirofosfato (FPP) sintetasa, etc., y proteínas implicadas en la captación de colesterol (receptor de LDL) para restaurar los niveles intracelulares de isoprenoides y esteroides.

La concentración de HMG-CoA reductasa también está regulada mediante degradación

proteolítica⁴. Los dominios presentes en la HMG-CoA reductasa contienen regiones de reconocimiento de esteroides. A medida que aumenta la concentración intracelular de colesterol o sus derivados, se provoca un cambio conformacional en la HMG-CoA reductasa que la hace más susceptible a la proteólisis. Este cambio provoca, además, una disminución en su actividad. Además, el incremento de los niveles intracelulares de esteroides puede aumentar la fosforilación de la HMG-CoA reductasa, provocando su inhibición. La fosforilación está mediada por la proteína-quinasa activada por adenosín monofosfato (AMP)⁵.

Cuando los niveles de ATP intracelulares son bajos, se produce una disminución de la síntesis de colesterol, y viceversa, niveles altos de ATP provocan un aumento en la síntesis de colesterol.

Farmacológicamente, la HMG-CoA reductasa representa una diana prioritaria para disminuir los niveles circulantes de colesterol. El desarrollo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas como agentes reductores de colesterol comenzó a mediados de la década de 1970, cuando se descubrieron como metabolitos de hongos. El primero de ellos fue un producto natural llamado mevastatina⁶. A partir de entonces se han generado diferentes generaciones de estatinas, las cuales se utilizan en la actualidad como la primera opción terapéutica para el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

¿QUÉ ES LA ADENOSÍN TRIFOSFATO CITRATO LIASA?

La adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) es una enzima citosólica dependiente de adenosina trifosfato (ATP) que cataliza la formación de acetil-CoA y oxalacetato a partir de citrato y CoA con hidrólisis simultánea de ATP a adenosín difosfato (ADP) y fosfato. El producto, acetil-CoA, es un precursor para diferentes vías de síntesis de ácidos grasos y mevalonato, así como para reacciones de acetilación que modifican ciertas proteínas como las histonas, conectando así el metabolismo con el control epigenético de la expresión génica⁷. La ACL se expresa mayoritariamente en el hígado y en el tejido adiposo blanco, siendo sus niveles de expresión relativamente bajos en corazón, intestino delgado y tejidos adiposo y muscular⁸. Además, la ACL se expresa abundantemente en diferentes tipos de células cancerosas, lo que favorece la proliferación a través de la lipogénesis *de novo* y convierte a esta enzima en un objetivo prometedor de los fármacos contra el cáncer⁹. La delección génica de la ACL en ratones provoca letalidad embrionaria, lo que indica su importancia vital en diferentes procesos biológicos¹⁰. Los estudios mecanísticos han revelado que los

inhibidores de la ACL (como el ácido bempedoico) disminuyen la síntesis de ácidos grasos y de colesterol, dando lugar a una reducción de c-LDL en plasma. La forma activa del ácido bempedoico se obtiene tras su unión a CoA mediante un proceso catalizado por la enzima acil-CoA sintetasa de cadena muy larga. Esta enzima se expresa mayoritariamente en el hígado, en menor proporción en las células renales y está ausente en el tejido adiposo y en las células musculares¹¹ (Figs. 1 y 2). Como consecuencia, se inhibe la síntesis *de novo* del colesterol de modo prioritario en el hígado, reduciendo la síntesis de lipoproteínas hepáticas. De este modo, el efecto hipolipemiante sistémico se desliga de los potenciales efectos secundarios que puedan derivarse de la inhibición de la vía del MVA en otros tejidos como el muscular. Precisamente, el beneficio clínico del ácido bempedoico en la prevención cardiovascular se ha demostrado en pacientes intolerantes a las estatinas¹².

¿CÓMO SE REDUCE EL COLESTEROL CIRCULANTE EXTRACELULAR CON LA INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS INTRACELULAR?

Todo el colesterol intracelular se halla, esencialmente, en las membranas. La homeostasis celular del colesterol se controla mediante un mecanismo de retroalimentación controlado por las SREBP¹³. Las SREBP son sintetizadas como proteínas de membrana del retículo endoplasmático: la SREBP se une a la proteína activadora de escisión de SREBP (SCAP) y a la proteína del gen inducido por insulina (INSIG) inmediatamente después de su síntesis en los ribosomas, quedando bloqueada en el retículo endoplasmático¹⁴. Cuando los niveles de colesterol intracelular son altos, el dominio sensor de esteroides de SCAP favorece que se mantenga la unión de SCAP-SREBP-INSIG en el retículo; sin embargo, cuando el nivel intracelular de colesterol disminuye, la interacción entre SCAP e INSIG no puede mantenerse y el complejo SREBP-SCAP migra al aparato de Golgi. Allí, SREBP se corta secuencialmente por acción de

dos proteasas (S1P y S2P)¹⁵, liberando el dominio N-terminal, lo que permite su translocación al núcleo, su unión a elementos específicos de los promotores de los genes que regula y la activación de la transcripción de genes como la HMG-CoA reductasa, el receptor de LDL (RLDL) y otros genes implicados en la síntesis de colesterol (Fig. 2). Por lo tanto, la interacción entre SCAP e INSIG regulada por esteroides funciona como un interruptor para la activación o supresión de la vía SREBP.

La inhibición de la síntesis de colesterol (mediante estatinas o ácido bempedoico) desencadena un aumento de la expresión de receptores de LDL cuya internalización restaura los niveles intracelulares de colesterol. De este modo, una importante reducción del colesterol circulante puede realizarse sin una reducción significativa del colesterol intracelular. Este mecanismo puede explicar la excelente tolerancia a niveles muy bajos de c-LDL circulante, puesto que las células no tienen una depleción intracelular de colesterol para las funciones fisiológicas a la par que la acción hipolipemiente ofrece protección cardiovascular¹⁶.

¿HAY OTROS DERIVADOS DE LA VÍA SINTÉTICA DEL COLESTEROL?

Más allá de la síntesis de colesterol, el mevalonato es necesario para la producción de intermediarios isoprenoides no esteroideos como el farnesil pirofosfato (FPP), el geranylgeranyl pirofosfato (GGPP), la isopentanol adenosina, los dolicoles y las cadenas laterales poliisoprenoides de la ubiquinona y el hemo-A. Los isoprenoides como FPP y GGPP forman parte integral de la modificación postraduccional y de la activación de varias proteínas intracelulares de señalización, como la subunidad γ de las proteínas G heterotriméricas, la hemo-A, las láminas nucleares, la proteína G pequeña Ras unida a guanósil trifosfato (GTP) y las proteínas similares a Ras, como Rho, Rab, Rac, Ral o Rap. La isoprenilación postraduccional de estas proteínas permite su tráfico intracelular, el anclaje a la membrana y la activación de las vías de señalización que regulan. Tanto las proteínas

Ras como las Rho pasan de su estado inactivo unido a guanósil difosfato (GDP) al estado activo unido a GTP. Estas proteínas desempeñan un papel indispensable en múltiples procesos celulares: señalización celular, diferenciación y proliferación celular, dinámica del citoesqueleto y transporte endocitario/exocitario. Los denominados efectos pleiotrópicos de las estatinas se han relacionado con la capacidad de estos fármacos de disminuir la isoprenilación proteica¹⁷. La inhibición de la isoprenilación de Rho y Rac provoca también la inhibición de sus efectores como la cinasa de Rho y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato. En estudios en modelos animales y cultivos celulares se ha demostrado que la inhibición de la isoprenilación afecta, entre otros, a la producción de óxido nítrico y de especies reactivas de oxígeno, de citocinas proinflamatorias, a la reactividad plaquetaria, a la proliferación y migración celular, y a la formación de células espumosas. La importancia de estos efectos en las acciones pleiotrópicas de las estatinas en protección vascular se ha puesto en cuestión, dado que en los estudios experimentales realizan un bloqueo de la vía del MVA mucho más intenso que con las dosis terapéuticas habituales¹⁸. Adicionalmente, los efectos protectores de las estatinas son equiparables a los obtenidos con la reducción del c-LDL por mecanismos independientes de la vía del MVA (ezetimiba, inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 [iPCSK9])¹⁹.

A partir del FPP también se sintetiza otro derivado importante de la vía del MVA, el dolicol, responsable de la N-glicosilación proteica. La N-glicosilación de proteínas es una de las modificaciones postraduccionales más común en las células eucariotas, y consiste en la transferencia de un oligosacárido unido a un transportador lipídico (el dolicol fosfato) anclado a la membrana del retículo endoplasmático a un residuo de asparagina de una cadena polipeptídica que se esté generando. Dependiendo de la glicoproteína, la N-glicosilación puede ser esencial para la adquisición de la estructura terciaria, el control del plegamiento de la proteína, la correcta localización de proteínas lisosomales o para las

diferentes funciones que desempeñan las glicoproteínas tanto en la membrana plasmática como en el medio extracelular.

La coenzima Q también se sintetiza a partir de FPP y desempeña importantes funciones celulares, como veremos a continuación. Finalmente, a partir del colesterol se sintetizan, entre otros, ácidos biliares, la vitamina D y diferentes hormonas esteroideas, de extraordinaria relevancia y cuya somera descripción excede el ámbito de esta publicación.

¿QUÉ ES EL COENZIMA Q10?

La coenzima Q10 (CoQ10) es una quinona lipofílica endógena presente en todas las membranas biológicas, especialmente en las mitocondrias, tanto en forma reducida (ubiquinol) como oxidada (ubiquinona), así como en lipoproteínas de alta densidad (HDL) y en LDL. La CoQ10 se expresa de forma ubicua en todos los tipos celulares y su distribución en los diferentes órganos es variable, siendo mayor en aquellos tejidos con requerimientos energéticos o actividad metabólica altos, como el corazón, el riñón, el hígado y el músculo.

Químicamente, su síntesis requiere varios pasos que dan lugar a la unión de un anillo de benzoquinona con una cadena lateral de isoprenoide generado a partir de FPP a través de la vía del MVA²⁰. En este sentido, existe una conexión entre la biosíntesis de la CoQ10 y la acción de las estatinas, ya que la biosíntesis de colesterol comparte gran parte de su vía de síntesis con la CoQ10, lo que implica que el tratamiento con estatinas reduzca la producción endógena de CoQ10.

Su función principal es participar en la fosforilación oxidativa, al estar implicada en la cadena de transporte de electrones mitocondrial, transfiriendo electrones entre los complejos I/II y el complejo III de la membrana interna mitocondrial, produciendo ATP. Sin embargo, en los últimos años se han puesto de manifiesto otras funciones importantes que desempeña la CoQ10. Esta coenzima es un potente antioxidante debido a sus formas redox coexistentes (ubiquinona,

semubiquinona y ubiquinol), que actúan en la membrana mitocondrial, en otras membranas, así como en el citoplasma y el plasma. Las propiedades antioxidantes de la CoQ10 no solo se relacionan con la cadena de transporte de electrones de la mitocondria, sino también con el reciclaje de otros antioxidantes como las vitaminas C y E.

Además, la CoQ10 inhibe la apertura del poro de transición de la membrana mitocondrial, inhibiendo la apoptosis mediada por la ruta mitocondrial, impidiendo la pérdida de potencial de membrana, la salida del citocromo C al citosol y la posterior activación de la caspasa 9, y fragmentación de ADN²¹.

La CoQ10 podría también ejercer múltiples efectos antiinflamatorios, ya que entre los genes inducibles por esta coenzima se encuentran genes regulados por el factor de transcripción κ B como la interleucina 5, la trombina, el receptor de vitronectina y la proteína C-reactiva²².

Algunos autores han propuesto que la reducción de CoQ10 podría justificar la miopatía asociada a estatinas, pero esta afirmación es controvertida y no se ha demostrado que la suplementación con CoQ10 tenga efectos clínicos relevantes²³.

¿CÓMO SE ELIMINA EL COLESTEROL?

Aunque el colesterol puede ser sintetizado en todos los tipos celulares, no puede ser destruido ni degradado por ninguna célula humana, siendo preciso su transporte al hígado para su excreción biliar al intestino y eliminación por vía fecal (Fig. 3). Básicamente, el transporte reverso comienza con la captación de colesterol libre por las HDL, principalmente a través de los transportadores *ATP-binding cassette A1* (ABCA1) y *ATP-binding cassette G1* (ABCG1). El transportador ABCA1 media el paso de colesterol a la apolipoproteína A 1 (ApoA-1), formándose las pre- β -HDL, que crecerán en tamaño según vayan captando colesterol celular. El colesterol de las pre- β -HDL se esterifica mediante la acción de la lectina colesterol aciltransferasa (LCAT), provocando la transformación de las HDL en partículas maduras o α -HDL. Sin embargo,

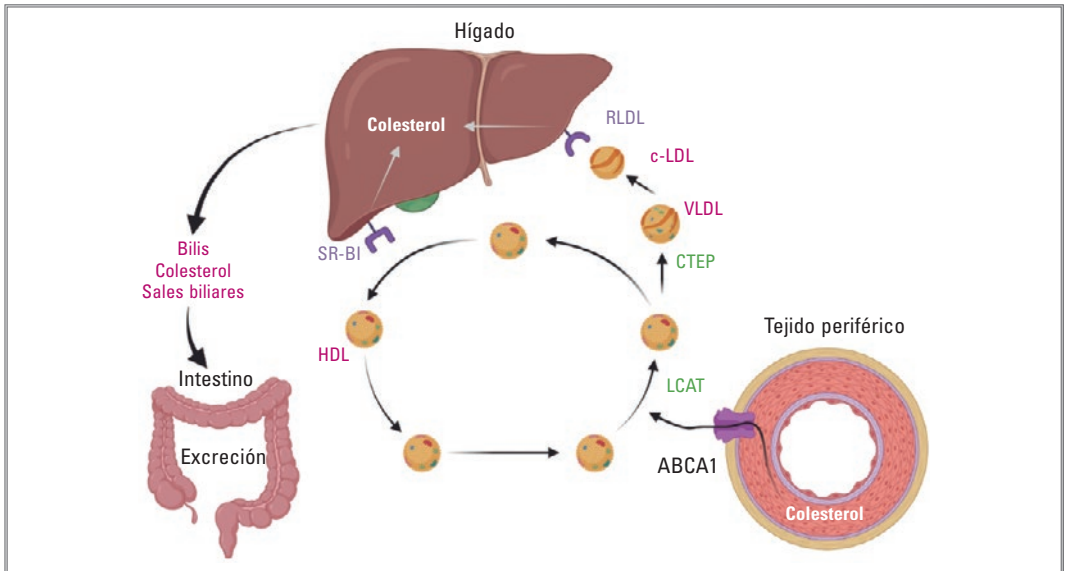


Figura 3. Transporte reverso de colesterol. Las HDL transportan el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado. La acumulación de colesterol celular en las HDL se inicia a través de mecanismos dependientes de la actividad del transportador binding cassette A1 (ABCA1), generándose β -HDL. La esterificación del colesterol por la LCAT da lugar a la generación de HDL maduras o α -HDL. La CETP facilita el transporte de los ésteres de colesterol desde las HDL a las VLDL y c-LDL, que serán posteriormente captadas en el hígado mediante el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las HDL pueden también entregar directamente el colesterol al hígado mediante el receptor SR-B1. El exceso de colesterol captado por el hígado puede ser excretado mediante secreción biliar.

ABCG1 no es capaz de transferir colesterol a la ApoA-1, pero sí media el paso a las HDL nacientes y α -HDL. ABCG1 también está involucrado en la cesión de esteroides oxidados como el 7-cetocolesterol y el 7 β -hidroxicolesterol a las HDL.

El paso del colesterol de las HDL al hígado se realiza principalmente por dos mecanismos distintos. La vía directa implica al receptor scavenger B1 (SR-B1), el cual media la cesión de colesterol directamente desde las HDL al hígado sin captar la partícula. La captación del colesterol que llevan las HDL mediante SR-B1 da lugar a una reducción del tamaño de las HDL, con un contenido de lípidos reducido, lo que permite que pueda captar nuevamente colesterol de los tejidos periféricos, favoreciendo así el reinicio del transporte reverso de colesterol. Por otro lado, la vía indirecta implica la transferencia de ésteres de colesterol a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDL

mediada por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y posterior captación en el hígado por el receptor de las LDL.

Finalmente, existe evidencia de una vía alternativa de eliminación del colesterol denominada excreción de colesterol transintestinal, en la que el colesterol sería eliminado a través de la parte proximal del intestino delgado, posiblemente a través de los transportadores ABCG5/G8 presentes en el enterocito²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(12):710-30.
2. Hashemi M, Hoshyar R, Ande SR, Chen QM, Solomon C, Zuse A, et al. Mevalonate Cascade and its Regulation in Cholesterol Metabolism in Different Tissues in Health and Disease. *Curr Mol Pharmacol.* 2017;10(1):13-26.
3. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature.* 1990;343(6257):425-30.

4. Lechner GS, Avner R, Harats D, Roitelman J. Dislocation of HMG-CoA reductase and Insig-1, two polytopic endoplasmic reticulum proteins, en route to proteasomal degradation. *Mol Biol Cell*. 2009;20(14):3330-41.
5. Clarke PR, Hardie DG. Regulation of HMG-CoA reductase: identification of the site phosphorylated by the AMP-activated protein kinase in vitro and in intact rat liver. *EMBO J*. 1990; 9(8):2439-46.
6. Kaneko I, Hazama-Shimada Y, Endo A. Inhibitory effects on lipid metabolism in cultured cells of ML-236B, a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase. *Eur J Biochem*. 1978;87(2):313-21.
7. Wellen KE, Hatzivassiliou G, Sachdeva UM, Bui TV, Cross JR, Thompson CB. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science*. 2009;324(5930):1076-80.
8. Chypre M, Zaidi N, Smans K. ATP-citrate lyase: a mini-review. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;422(1):1-4.
9. Zaidi N, Swinnen JV, Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism. *Cancer Res*. 2012;72(15):3709-14.
10. Beigneux AP, Kosinski C, Gavino B, Horton JD, Skarnes WC, Young SG. ATP-citrate lyase deficiency in the mouse. *J Biol Chem*. 2004;279(10):9557-64.
11. Pinkosky SL, Groot PHE, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-Citrate Lyase in Hyperlipidemia and Metabolic Disorders. *Trends Mol Med*. 2017;23(11):1047-63.
12. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203.
13. Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell*. 2006;124(1):35-46.
14. Yang T, Espenshade PJ, Wright ME, Yabe D, Gong Y, Aebersold R, et al. Crucial step in cholesterol homeostasis: sterols promote binding of SCAP to INSIG-1, a membrane protein that facilitates retention of SREBPs in ER. *Cell*. 2002;110(4):489-500.
15. Sakai J, Duncan EA, Rawson RB, Hua X, Brown MS, Goldstein JL. Sterol-regulated release of SREBP-2 from cell membranes requires two sequential cleavages, one within a transmembrane segment. *Cell*. 1996;85(7):1037-46.
16. Gujjarro C. PCSK9 Inhibitors, Statins, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Mevalonate Pathway, and Toxicity. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1168-9.
17. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43.
18. Gujjarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res*. 1998;83(5): 490-500.
19. Gujjarro C, Cosin-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(1):25-32.
20. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1660(1-2):171-99.
21. Papucci L, Schiavone N, Witort E, Donnini M, Lapucci A, Tempestini A, et al. Coenzyme q10 prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization independently of its free radical scavenging property. *J Biol Chem*. 2003;278(30): 28220-8.
22. Schmelzer C, Lindner I, Vock C, Fujii K, Döring F. Functional connections and pathways of coenzyme Q10-inducible genes: an in-silico study. *IUBMB Life*. 2007;59(10):628-33.
23. Allard NAE, Orlando P, Janssen L, Larsen S, Tiano L, Hopman MTE, et al. The Effect of Exercise Training on Muscle Coenzyme Q10 in Symptomatic and Asymptomatic Statin Users. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(12):1592-4.
24. Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances in reverse Cholesterol Transport. *Ann Hepatol*. 2017;16(Suppl. 1: s3-105.):s27-s42.



Colesterol LDL: agente causal de arteriosclerosis

Daiana Ibarretxe Gerediaga, Natalia Andreychuk y Ana González-Lleó

¿QUÉ APORTAN LOS ESTUDIOS GENÉTICOS?

Las primeras evidencias científicas sobre la causalidad del colesterol en el proceso ateromatoso fueron aportadas por trabajos realizados en animales de experimentación. Los trabajos pioneros de Nicolai Anischkow a principios del siglo xx demostraron que la ingesta de yemas de huevo, ricas en colesterol, provocaban arteriosclerosis en los conejos. Tras esta observación pionera se ha observado que todos los modelos animales de arteriosclerosis requieren del desarrollo de hipercolesterolemia, ya sea mediante dietas (dieta de cafetería, dietas ricas en grasa) o por manipulación genética, como es el caso de los ratones *knockout* para apo E o receptor LDL (RDL). No existen modelos animales de arteriosclerosis sin este precepto¹.

Otros aspectos que apoyan el papel causal del colesterol en la arteriosclerosis son las enfermedades genéticas asociadas a hipercolesterolemia que conllevan enfermedad vascular ateromatosa (EVA) precoz. El ejemplo paradigmático es la hipercolesterolemia familiar (HF). Esta alteración autosómica semidominante, en la que se produce una disminución en la expresión de los RDL y, en consecuencia, una elevación de las concentraciones de colesterol LDL (c-LDL), es la primera causa genética de EVA.

Además, es una alteración dependiente de dosis, dado que las formas bialélicas (homocigotas) presentan un fenotipo cardiovascular mucho más grave².

Los estudios de aleatorización mendeliana han aportado nuevas evidencias a la causalidad del c-LDL. El análisis de poblaciones en las que el acúmulo de variantes genéticas menores que determinan elevaciones congénitas de c-LDL muestran un incremento en la prevalencia de EVA. En concreto, los trabajos de Brian Ference han mostrado que variantes en los genes de hidroximetilglutaril coenzima A (CoA) reductasa (*HMGCoAR*), *RLDL*, proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (*PCSK9*), ATP citrato liasa (*ATPCL*), *Niemann Pick C1 like 1 (NPC1L1)* o angiopoyetina *like 3 (ANGPTL3)* se asocian a mayor índice de EVA si las variantes se asocian a mayor concentración de c-LDL. Estas observaciones han sido utilizadas para el desarrollo de fármacos que, bloqueando las proteínas derivadas de los genes mencionados, reduzcan el c-LDL y, por tanto, el desarrollo de EVA. El caso paradigmático es el del gen *PCSK9*. La proteína *PCSK9* favorece la destrucción de los RDL, provocando incremento de c-LDL. Variantes genéticas asociadas a ganancia de función se asocian a HF, mientras que las que provocan pérdida de función se asocian a protección cardiovascular³.

¿QUÉ APORTAN LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS OBSERVACIONALES?

Los estudios epidemiológicos observacionales fueron los que permitieron definir la asociación entre diversos factores clínicos, bioquímicos o conductuales y el riesgo de diversas enfermedades, entre ellas las EVA. La metodología de estos está bien definida: se realiza una valoración basal de los individuos a estudiar y un seguimiento prospectivo de duración variable, y al final del estudio se valoran las asociaciones entre los valores basales y la presencia de enfermedad. Los primeros estudios que demostraron la relación entre el colesterol y la EVA fueron el de los siete países⁴ y el estudio *Framingham*⁵. En el primero, realizado a mediados del siglo xx, se analizaron los hábitos alimentarios en siete países y se demostró que la ingesta de grasa saturada se relacionaba con mayor prevalencia de EVA, y esta relación estaba mediada por una mayor concentración de colesterol en sangre. El estudio *Framingham*, considerado el pionero de los estudios epidemiológicos observacionales, se inició después de la Segunda Guerra Mundial, incluyendo a 5.209 participantes (2.873 mujeres y 2.336 hombres) de la localidad de Framingham (Boston) con una edad promedio de 45 años. De forma longitudinal se fueron realizando valoraciones clínicas y bioquímicas que persisten hasta la actualidad con el seguimiento de varias generaciones. El estudio *Framingham* y multitud de estudios similares en Europa y en diversas latitudes mundiales han mostrado de forma inequívoca la relación existente entre colesterol e infarto de miocardio⁵.

Además de identificar los factores de riesgo asociados a la EVA, los estudios epidemiológicos se han utilizado más recientemente para desarrollar ecuaciones que permitan valorar el riesgo de un individuo a sufrir un episodio cardiovascular. En España, las más utilizadas son Regicor y SCORE2/SCORE-OP, recomendadas por las sociedades europeas implicadas en el conocimiento de las EVA⁶.

El advenimiento de las posibilidades de análisis de grandes bases de datos (*big data*) y el desarrollo de algoritmos autoinstruidos (inteligencia artificial) ha cambiado radicalmente la metodología epidemiológica del estudio de enfermedades y sus condicionantes. En nuestro medio, los datos obtenidos de la base SIDIAP (base de datos de pacientes atendidos por el sistema de salud en Cataluña) han mostrado nuevamente la relación entre colesterol y riesgo de EVA⁷.

¿QUÉ APORTAN LOS ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN?

Una evidencia adicional al rol causal del colesterol, además de los datos aportados por la experimentación animal, pruebas clínicas como la asociación de la HF con el incremento de EVA y datos genéticos y epidemiológicos, es la proporcionada por los estudios aleatorizados y controlados (EAC) con terapias hipocolesterolemiantes, que han suministrado la evidencia definitiva a la causalidad del colesterol en el proceso ateromatoso.

El estudio pionero fue el *Lipid Research Clinics* de EE.UU., publicado en 1984⁸. En este trabajo se mostró que la reducción de colesterol mediante resinas quelantes de ácidos biliares (colestiramina) en pacientes hipercolesterolémicos se asociaba a un menor número de eventos cardiovasculares. Dado que la potencia de las resinas era limitada (10-15% de reducción), el impacto fue bajo, pero significativo. La gran evidencia fue aportada con la llegada de fármacos altamente eficaces en la reducción del c-LDL, en concreto las estatinas. Los estudios pioneros en este ámbito, como el *Woscops*⁹, utilizando pravastatina en pacientes en prevención primaria, y sobre todo el estudio 4S¹⁰, utilizando simvastatina, en prevención secundaria, publicados a principios de la década de 1990 cambiaron para siempre el paradigma terapéutico de la prevención cardiovascular. En estos estudios se mostró un impacto muy significativo en el número de nuevos eventos cardiovasculares, y en el caso del 4S también sobre la mortalidad. Desde entonces no se concibe que no se trate un paciente con c-LDL elevado, según su riesgo, con estatinas.

Quedó establecido que la reducción del c-LDL disminuía los episodios cardiovasculares (V) de forma significativa. Pero los EAC han aportado más aspectos al conocimiento de la relación entre colesterol y EVA. En los estudios PROVE-IT y TNT^{11,12} se demostró que la reducción de riesgo era superior cuanto mayor era el descenso del c-LDL. Alcanzar valores inferiores a 70 mg/dl reducía el riesgo con respecto a cifras superiores a 100 mg/dl. Esta evidencia quedó plasmada en las guías clínicas de hace 20 años. Los metaanálisis del CTTC (*Cholesterol Treatment Trialist Collaboration*) han corroborado que el factor determinante de la reducción de riesgo cardiovascular es la disminución del c-LDL. Por cada descenso de 38,7 mg/dl (1 mmol/l) de c-LDL hay una reducción del 22% de EVA (Fig. 1)¹³.

Más recientemente, fármacos diferentes a las estatinas han demostrado también su acción preventiva cardiovascular. En el estudio IMPROVE-IT¹⁴ se analizó el efecto de ezetimiba añadida a simvastatina versus simvastatina y placebo, mostrando nuevamente que la reducción del c-LDL se acompañaba de una menor tasa de eventos CV. La introducción de los inhibidores de PCSK9 ha aportado datos adicionales. Tanto evolocumab como alirocumab, en sus grandes estudios de evaluación de los efectos sobre los episodios cardiovasculares (FOURIER y ODYSSEY OT)^{15,16}, han mostrado un efecto beneficioso adicional, incluso en circunstancias en las que los pacientes partían de cifras de c-LDL inferiores a 100 mg/dl. Ambos estudios han reforzado la idea de la relación causal entre c-LDL y EVA. Más recientemente, en el estudio *CLEAR Outcomes* se exploró el efecto del ácido bempedoico, un nuevo hipolipemiante que actúa de forma específica a nivel hepático interfiriendo la síntesis de colesterol, inhibiendo la ATP citrato liasa, en un paso proximal al de HMG-CoA reductasa. En cerca de 14.000 pacientes intolerantes a las estatinas, el ácido bempedoico bajó el c-LDL un 21% aproximadamente (unos 29 mg/dl de c-LDL en cifras absolutas), reduciendo el número de eventos en un 13%, exactamente lo esperado por la relación descrita por los metaanálisis CTTC¹⁷ (v. capítulo 4 de esta monografía).

En estos cuatro últimos estudios no solo se indica que alcanzar cifras de c-LDL aún más bajas se asocia a mejores resultados, sino que se muestra que este beneficio es independiente del fármaco empleado y se debe a la reducción de c-LDL.

La causalidad del c-LDL se ha visto reafirmada por estudios de imagen intravascular, el PACMAN-AMI con alirocumab¹⁸, el HUYGENS¹⁹ con evolocumab y el ARCHITECT²⁰ en pacientes con HF utilizando alirocumab. En todos ellos se demuestra que la reducción del c-LDL actúa sobre la placa de ateroma disminuyendo su volumen y su contenido lipídico-necrótico e incrementando la cápsula músculo-fibrosa que conlleva una lesión menor y más estable. Por lo tanto, llegando a cifras incluso inferiores a 55 mg/dl actuamos de forma terapéutica sobre la lesión ateromatosa, más allá de una acción preventiva¹⁸⁻²⁰.

¿POR QUÉ EL COLESTEROL HDL NO SE CONSIDERA OBJETIVO TERAPÉUTICO?

Los estudios de observación clásicos mostraron la relación inversa entre el contenido en colesterol de las HDL (C-HDL) y los eventos cardiovasculares. Estos datos se interpretaron de forma causal, sugiriendo que el C-HDL marcaba una función antiaterogénica de las partículas HDL. De hecho, existe una clara base fisiopatológica para explicar esta relación: las partículas HDL actuarían captando colesterol de los tejidos periféricos, y entre ellos, del contenido en los macrófagos de la pared arterial, y lo llevarían hacia el hígado para su excreción, en la denominada vía centrípeta del colesterol. Si bien los estudios observacionales apoyaban esta relación, los estudios genéticos y, en concreto, los de aleatorización mendeliana no demostraron que las variantes genéticas asociadas a mayor concentración de C-HDL determinarían menor riesgo cardiovascular. Adicionalmente, algunas variantes genéticas que condicionan cifras muy altas de C-HDL, como mutaciones con pérdida de función del receptor *scavenger* B1, receptor de HDL en muchos tejidos, se correspondían con mayor riesgo cardiovascular²¹.

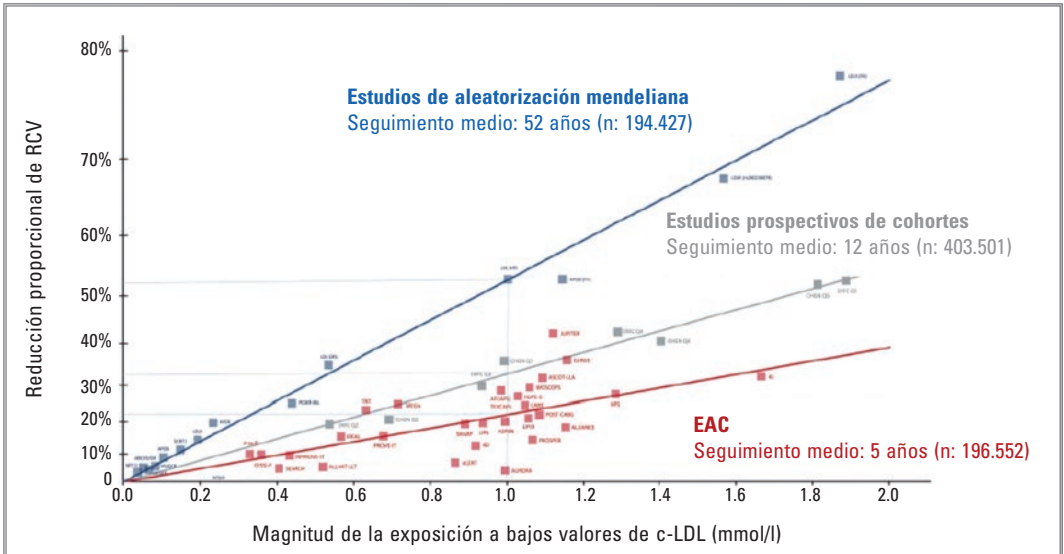


Figura 1. La reducción del riesgo cardiovascular es proporcional a la reducción del c-LDL y el tiempo de exposición a la misma, como ilustran los estudios de aleatorización mendeliana, los estudios observacionales prospectivos y los estudios de intervención farmacológica (adaptado de Ference, et al. *European Heart Journal*. 2017;38:2459-72). RCV: riesgo cardiovascular.

Los intentos terapéuticos de incrementar las concentraciones de C-HDL también han fracasado. A excepción del estudio VA-HIT, utilizando gemfibrocilo²², en la era previa al uso de estatinas, los estudios con estatinas y fibratos, fármacos que reducen los triglicéridos e incrementan el C-HDL, como el ACCORD²³, no han mostrado beneficios en el número de eventos cardiovasculares. Algo similar ocurrió con el ácido nicotínico, que fue retirado del mercado por falta de efecto sobre la EVA asociado a mala tolerancia clínica. Un caso especialmente llamativo es el de los inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Esta proteína actúa transfiriendo colesterol desde las LDL y HDL a las lipoproteínas ricas en triglicéridos y recibiendo a cambio triglicéridos; en resumen, transporta colesterol de las HDL a partículas aterogénicas. El bloqueo de CETP supone un mantenimiento de colesterol en la partícula HDL, lo que supondría un claro beneficio teórico en la prevención de la EVA. Diversos fármacos como el torcetrapib, evacetrapib y dalcetrapib²⁴⁻²⁶, a pesar de producir elevaciones de

hasta el 100% en el C-HDL, mostraron efectos neutros o perjudiciales en el desarrollo de la EVA. El anacetrapib mostró cierta acción protectora, pero se atribuye a la reducción de c-LDL concomitante, no a la impresionante elevación de HDL (doblaba los valores)²⁷. Actualmente hay inhibidores de CETP en estudio (obicetrapib), con la esperanza de un efecto favorable en relación con su efecto reductor de c-LDL e independiente de la elevación de C-HDL²⁸.

A todo este histórico se le han añadido recientemente los datos de diversos estudios epidemiológicos, del que cabe destacar el *Copenhagen General Population*, en el que se muestra que el efecto del C-HDL sobre los episodios CV sigue una curva en J, incrementando la protección CV hasta los 60 mg/dl aproximadamente, manteniéndola hasta los 90 mg/dl y con un aumento del riesgo CV a partir de esas cifras²⁹.

Los motivos de estos decepcionantes resultados radican seguramente en la heterogeneidad de las partículas HDL, que suponen el 95% de todas las lipoproteínas circulantes, y a las que se

asocian, según datos proteómicos, más de 500 proteínas, con distribución heterogénea, lo que supone la existencia de múltiples subpoblaciones de HDL, algunas de ellas vinculadas al proceso inmune o inflamatorio. El incremento indiscriminado de C-HDL probablemente no beneficia a las subclases que funcionalmente actúan como protectoras de la arteriosclerosis.

¿POR QUÉ SE CAMBIAN LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS?

Los objetivos terapéuticos recomendados por las distintas sociedades científicas se basan en la evidencia científica. Esta evidencia científica se sustenta fundamentalmente en los resultados de los EAC. Como ya hemos mencionado, dichas evidencias han evolucionado en los últimos 30 años, momento de la incorporación a la terapéutica cardiovascular de las estatinas³⁰. El estudio 4S⁵ fue clave para el cambio de paradigma en el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con historia previa de EVA. En dicho estudio los pacientes partían de valores relativamente elevados y alcanzaban en la rama activa un c-LDL de 120 mg/dl, valor que hoy nos parece inadecuadamente elevado. Los datos de estudios como el PROVE-IT y el TNT^{11,12} demostraron que una mayor intensidad terapéutica comportaba un mayor beneficio, y se estableció el objetivo de 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo. Además, los pacientes que reducían sus cifras un 50% del valor basal tenían mejor pronóstico. Estas recomendaciones han perdurado hasta la actualidad, si bien no sin críticas al respecto. Una oleada de resultados negativos de EAC utilizando fármacos hipolipemiantes diferentes a las estatinas, como los ya mencionados fibratos, ácido nicotínico o inhibidores de CETP²³⁻²⁶, sugirió a ciertos grupos de científicos que quizá el efecto observado en los estudios con estatinas era mediado por acciones asociadas a estos fármacos más allá de su función hipolipemiante (efectos pleiotrópicos). Por ello, las guías clínicas de las asociaciones americanas de cardiología publicadas en 2013³¹ recomendaron el tratamiento con estatinas independientemente de los valores de c-LDL,

sugiriendo que el objetivo era que los pacientes estuvieran en tratamiento con estatinas a las dosis más altas posibles (tratamiento con estatinas de alta intensidad). Los resultados de los estudios IMPROVE-IT, FOURIER, ODYSSEY¹⁴⁻¹⁶ *Outcomes* y más recientemente *CLEAR Outcomes*¹⁷, realizados con fármacos diferentes a las estatinas (ezetimiba, evolocumab, alirocumab y bempedoico, respectivamente), y que produjeron descensos del riesgo de sufrir EVA en la misma proporción que lo hubieran hecho las estatinas, ha cambiado esta percepción. Además, estos estudios demostraron que alcanzar valores más bajos producen beneficios adicionales. En concreto, el IMPROVE-IT, FOURIER Y ODYSSEY¹⁴⁻¹⁶ obtuvieron beneficios significativos al llevar a los pacientes de cifras de c-LDL superiores a 70 a menos de 55 mg/dl. Esto motivó el nuevo objetivo terapéutico recomendado por las recientes guías de las Sociedades Europeas de Cardiología y Arteriosclerosis de 2019, actualmente en vigor (Fig. 2)³².

¿BAJAMOS DEMASIADO LOS NIVELES DE COLESTEROL?

Las concentraciones séricas de c-LDL deben reducirse hasta alcanzar los objetivos terapéuticos definidos por la evidencia científica en base a los estudios mencionados anteriormente^{8-17,32}. Estos estudios no solamente han mostrado eficacia, sino también un perfil de seguridad sin diferencias significativas con el grupo de placebo. Sin embargo, los datos de estos estudios nos han dado información adicional que nos reafirman en los beneficios y seguridad de alcanzar concentraciones que podemos denominar extremadamente bajas. Tanto el estudio FOURIER como el ODYSSEY^{15,16} llevaron a un grupo no despreciable de pacientes a cifras de c-LDL inferiores a 20 mg/dl. El análisis de seguridad y eficacia demuestra en ambos casos que el beneficio de reducir el c-LDL se mantiene de forma lineal hasta estas concentraciones tan bajas, sin que se pueda detectar un punto a partir del cual el beneficio se detiene. Por otra parte, en ninguno de estos estudios se ha detectado un incremento de las complicaciones

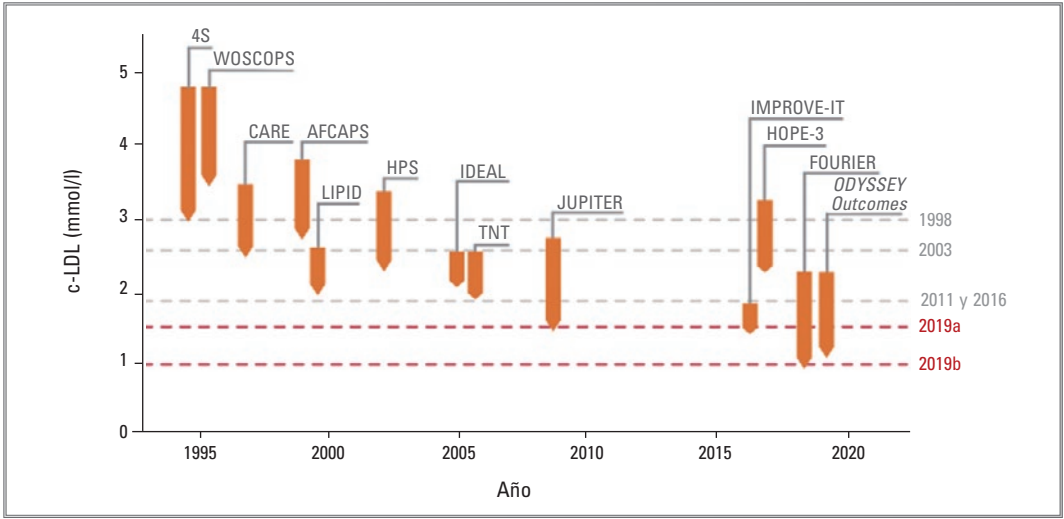


Figura 2. La evidencia científica ha demostrado beneficios clínicos con cifras cada vez más bajas de c-LDL, lo que ha motivado cambiar las recomendaciones terapéuticas de 1998 (3 mmol/l) a las de 2019 (1,8 mmol/l)¹³.

más temidas, como son el ictus hemorrágico, las alteraciones neurocognitivas, la aparición de diabetes o trastornos musculares graves^{33,34}. El ligero incremento del riesgo de diabetes en los pacientes tratados con estatinas está claramente superado por el beneficio en términos de reducción de eventos vasculares.

Estos datos se han replicado en metaanálisis de los pacientes que han participado en diversos EAC partiendo de valores basales de c-LDL incluso inferiores a 70 mg/dl. Nuevamente, la eficacia y el perfil de seguridad se mantienen³⁵.

Recientemente, como ya hemos mencionado, los estudios de imagen intravascular como el PACMAN-AMI, HUYGENS y ARCHITECT¹⁸⁻²⁰ muestran que, alcanzando valores muy bajos de c-LDL, entre 20 y 40 mg/dl, se está actuando sobre la lesión ateromatosa, reduciendo su volumen evaluado mediante ultrasonografía intravascular y su contenido lipídico valorado mediante la espectroscopia cercana a los infrarrojos, y se incrementa el grosor de la cápsula músculo-fibrosa de la lesión medido mediante tomografía de coherencia óptica, todo lo cual conlleva una estabilización de las lesiones arterioscleróticas. Este

efecto es generalizado, como se pudo objetivar en el estudio ARCHITECT utilizando tomografía computarizada con multidetector, en el que no se valoró la evolución de algunas lesiones preidentificadas, sino la carga global de ateromatosis del árbol coronario. Este dato nos permite incluso suponer que podemos extrapolar estos efectos a otros territorios arteriales²⁰.

Las bases fisiopatológicas de la inocuidad en cuanto a efectos indeseables de la reducción extrema de c-LDL ha sido revisada por nuestro grupo de forma amplia en otro artículo³⁶.

Por todo ello, no solamente no estamos dando un mensaje exagerado al recomendar los valores de los objetivos actuales, sino que quizá en ciertos casos deberían obtenerse valores más bajos para no solo prevenir, sino tratar la lesión arteriosclerótica.

¿SON EQUIVALENTES LAS REDUCCIONES DE COLESTEROL POR DISTINTOS MECANISMOS?

Los datos de los que disponemos son inequívocos en cuanto al hecho de que el factor que

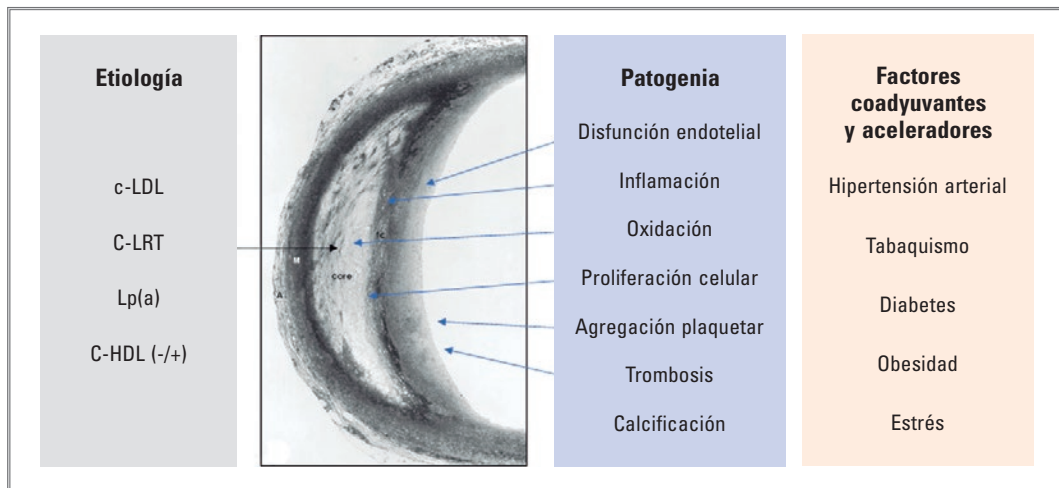


Figura 3. Etiopatogenia de la arteriosclerosis. Causalidad del colesterol contenido en las partículas portadoras de apo B (adaptado de Borén et al. European Heart Journal. 2020;41:2313-30). C-LRT: Colesterol de las lipoproteínas ricas en triglicéridos; Lp(a): lipoproteína (a).

determina la reducción del riesgo cardiovascular es la disminución en las concentraciones de c-LDL¹³.

Existen innumerables datos que muestran que, independientemente del mecanismo de acción de los fármacos hipocolesterolemiantes, la calidad de la reducción de c-LDL en términos de prevención cardiovascular es equivalente¹⁴⁻¹⁷.

Es de destacar la coherencia entre el efecto protector cardiovascular de estatinas, ezetimiba, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) y ácido bempedoico y los resultados esperables por los cambios de niveles de c-LDL en los estudios de aleatorización mendeliana asociados a las proteínas diana de los mismos (HMG-CoA reductasa, NPC1L1, PCSK9 y ATP citrato liasa, respectivamente)³. Adicionalmente, el efecto hipolipemiante de todos ellos se relaciona fundamentalmente con un aumento en la expresión del RLDL. Por tanto, es esperable que los tratamientos con este mecanismo de acción, si no poseen otros efectos *off target*, puedan ofrecer un efecto protector equivalente proporcional a la acción reductora de c-LDL.

Este dato se ve reforzado por los metaanálisis de estatinas de diversa índole y dosis varias,

incluidos en los estudios del CTTC³, o en metaanálisis incorporando no solo fármacos, sino otras formas terapéuticas, incluido el *bypass* ileal practicado hace décadas en casos graves, que nuevamente muestran equivalencia en el efecto reductor de riesgo para descensos similares de c-LDL. Recientemente, en un metaanálisis de más de 300.000 pacientes incluidos en EAC y tratados con estatinas de diversa intensidad, combinaciones terapéuticas con ezetimiba o inhibidores de PCSK9 muestran esta equivalencia en eficacia³⁵.

En este sentido es ilustrador el estudio TST (*Treating Stroke to Target*). En este EAC, pacientes que habían sufrido una EVA cerebral eran aleatorizados a ser tratados con hipolipemiantes hasta conseguir una concentración de c-LDL entre 90 y 110 o inferior a 70 mg/dl. El grupo que alcanzó los valores más bajos presentó una reducción significativa de los episodios cardiovasculares. Lo interesante es que esta reducción más intensa se consiguió con un mayor número de tratamientos combinados (estatina más ezetimiba), lo que refuerza la equivalencia terapéutica de fármacos no estatínicos en la reducción del riesgo cardiovascular³⁷.

Todos los datos nos indican con claridad que el objetivo terapéutico es la reducción del c-LDL y no establecer un tratamiento hipolipemiante con independencia de su efecto.

CONCLUSIONES

La evidencia científica basada en la experimentación animal y los datos genéticos, epidemiológicos y clínicos demuestran de forma fehaciente la causalidad del c-LDL en el proceso ateromatoso. Una vez que el colesterol vehiculizado por las partículas que llevan apo B alcanza la íntima arterial, se deposita llegando a cristalizar y poniendo en marcha los mecanismos patogénicos como la inflamación, etc., que culminarán en la placa de ateroma. La presencia de trastornos como diabetes, hipertensión o tabaquismo facilitan y aceleran este proceso (Fig. 3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberg D. In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2013;54(11):2946-9.
2. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44(25):2277-91.
3. Ference BA. Interpreting the Clinical Implications of Drug-Target Mendelian Randomization Studies. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(7):663-5.
4. Keys A, Anderson It, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet.* 1957;273(7003):959-66.
5. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
6. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54.
7. Masana L, Zamora A, Plana N, Comas-Cufí M, Garcia-Gil M, Martí-Lluch R, et al. Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia Phenotype: Analysis of 5 Years Follow-Up of Real-World Data from More than 1.5 Million Patients. *J Clin Med.* 2019;8(7):1080.
8. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984;251(3):351-64.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group.* *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-7.
10. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; the Scandinavian Simvastatin-Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.
11. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau RL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
12. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; 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(9753):1670-81.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-64.
18. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(18):1771-81.
19. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15:1308-21.
20. Pérez de Isla L, Díaz-Díaz JL, Romero MJ, Muñiz-Grijalvo O, Mediavilla JD, Argüeso R, et al. Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study. *Circulation.* 2023;147(19):1436-43.
21. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Barter PJ, Björkegren JLM, Chapman MJ, Gaudet D, et al. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(1):9-19.
22. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341(6):410-8.
23. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
24. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med.* 2007;357:2109-22.
25. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1933-42.
26. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-99.
27. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1217-27.
28. Kastelein JJP, Hsieh A, Dicklin MR, Ditmarsch M, Davidson MH. Obicetrapib: Reversing the Tide of CETP Inhibitor Disappointments. *Curr Atheroscler Rep.* 2024;26(2):35-44.
29. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2478-86.

30. Packard C, Chapman MJ, Sibartie M, Laufs U, Masana L. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. *Heart*. 2021;107(17):1369-75.
31. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
32. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
33. Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, Wiviott SD, Atar D, Kuder JF, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023;147(16):1192-203.
34. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation*. 2021;143(11):1109-22.
35. Wang N, Fulcher J, Abeyesuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):36-49.
36. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels- The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):292-9.e3.
37. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9.



Barreras y oportunidades en el control del colesterol LDL

Carlos Lahoz Rallo y Jose María Mostaza Prieto

¿MONOTERAPIA CON ESTATINAS O TRATAMIENTO COMBINADO?

En numerosos estudios observacionales y ensayos clínicos se ha demostrado que el descenso del colesterol con estatinas es seguro y eficaz para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares¹. Por lo tanto, las estatinas son el tratamiento de elección en pacientes con colesterol LDL (c-LDL) elevado, tanto en prevención primaria como en secundaria. Sin embargo, cada vez existen más indicaciones para utilizar un tratamiento hipolipemiante combinado, una estatina más otro fármaco hipolipemiante, generalmente ezetimiba. Estas incluirían: maximizar el efecto hipocolesterolemiante y disminuir o evitar los efectos secundarios debidos a las estatinas. En general, la literatura científica está cambiando el concepto de tratamiento con estatinas de alta intensidad por tratamiento hipolipemiante de alta intensidad orientado a objetivos terapéuticos, que hace énfasis en tratamiento combinado de fármacos hipolipemiantes que han demostrado beneficios cardiovasculares^{2,3}.

Maximizar el efecto hipolipemiante

La mayor parte de las guías recomiendan iniciar el tratamiento hipolipemiante con es-

tatinas y solo añadir otro fármaco cuando no se alcancen los objetivos. En los últimos años se ha demostrado que cuanto más bajo es el c-LDL alcanzado, mayores son los beneficios cardiovasculares⁴, por lo que los objetivos terapéuticos del c-LDL se han ido ajustando a la baja en las diferentes guías para la prevención del riesgo cardiovascular⁵. Así, actualmente en los pacientes de muy alto riesgo, principalmente pacientes en prevención secundaria, el objetivo de c-LDL estaría por debajo de los 55 mg/dl. En numerosos estudios realizados en diferentes países se ha descrito que son pocos los pacientes de alto riesgo que alcanzan dicho objetivo. En el recientemente publicado Observatorio de las dislipemias realizado en nuestro país, solo el 25% de los pacientes de muy alto riesgo alcanzaban concentraciones de c-LDL por debajo de dicho objetivo⁶. El tratamiento hipolipemiante intensivo asociando estatinas de alta intensidad a dosis máximas (rosuvastatina 20, 40 mg y atorvastatina 40, 80 mg) con ezetimiba consigue descensos del c-LDL de alrededor del 60%⁷. Por lo tanto, en los sujetos con muy alto riesgo vascular con objetivos muy bajos de c-LDL o en pacientes con una hipercolesterolemia familiar, que parten con concentraciones muy elevadas de c-LDL, estaría especialmente indicado el tratamiento combinado inicial.

Evitar o disminuir los posibles eventos adversos asociados a las estatinas

Los efectos secundarios asociados a las estatinas son dependientes de dosis, de manera que las dosis más altas se asocian a más eventos adversos⁸.

Una de las maneras de disminuir las intolerancias a dosis altas de estatinas es disminuir la dosis y añadir ezetimiba para mantener el efecto hipolipemiante. En un reciente ensayo clínico en el que se comparaba una estatina a altas dosis frente a la misma estatina a dosis moderada pero asociada a ezetimiba, la combinación hizo que más sujetos alcanzaran objetivos y hubo menos abandonos por eventos adversos, sin que hubiera diferencias en cuanto a la disminución de eventos cardiovasculares⁹, de ahí que algunos autores prefieran la combinación al iniciar el tratamiento hipolipemiante. Por otra parte, los pacientes intolerantes a las estatinas, especialmente por miopatías, se pueden beneficiar del ácido bempedoico, que al administrarse como profármaco necesita activarse por una enzima existente en las células hepáticas, pero no en las musculares. Desciende alrededor de un 20% el c-LDL en solitario y hasta un 38% en tratamiento combinado con ezetimiba¹⁰.

CONTROL DEL COLESTEROL LDL. ¿QUÉ OPCIONES DISPONEMOS DE TRATAMIENTO COMBINADO POR VÍA ORAL?

Actualmente se pueden asociar en el tratamiento hipolipemiante por vía oral los diferentes fármacos existentes en el mercado según las necesidades de los pacientes: estatinas, ezetimiba o ácido bempedoico. Pero también existen diferentes asociaciones de fármacos hipolipemiantes en una sola pastilla. Hay asociaciones de estatinas con ezetimiba y de ácido bempedoico con ezetimiba (Tabla 1). La principal ventaja de las asociaciones es la mejoría en la adherencia al tratamiento, además de las ya comentadas.

Tabla 1. Principales asociaciones de hipolipemiantes por vía oral

Estatinas con ezetimiba
– Simvastatina (20 y 40 mg) con ezetimiba 10 mg
– Atorvastatina (10, 20, 40 y 80 mg) con ezetimiba 10 mg
– Rosuvastatina (5, 10, 20 y 40 mg) con ezetimiba 10 mg
Ácido bempedoico con ezetimiba
– Ácido bempedoico 180 mg con ezetimiba 10 mg

¿ES POSIBLE EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE DE ALTA INTENSIDAD POR VÍA ORAL?

Tal como se ha comentado en los apartados anteriores, tenemos a nuestra disposición tratamientos hipolipemiantes de alta intensidad, mediante la asociación de estatinas potentes a dosis altas asociadas a ezetimiba. Desde principios de este siglo conocemos que reducciones más importantes del c-LDL con una misma estatina a mayor dosis aumentan los beneficios cardiovasculares (TNT)¹¹, y que al comparar una estatina de alta intensidad (atorvastatina 80 mg) con otra de intensidad moderada (pravastatina 40 mg) se consiguen mayores beneficios cuanto mayor sea el descenso del c-LDL (PROVE-IT)¹². Unos años después se publicó el primer y único ensayo comparando la asociación de estatina y ezetimiba frente a la estatina a la misma dosis en solitario, confirmando que con la asociación se conseguían mayores descensos del c-LDL y una mayor reducción de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT)¹³. Por lo tanto, el tratamiento hipolipemiante intensivo por vía oral es posible y se asocia a disminuciones importantes del c-LDL y de eventos cardiovasculares. Estaría especialmente indicado en pacientes con enfermedad vascular establecida y en pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Por último, en los pacientes intolerantes a estatinas a alta dosis, la combinación con ezetimiba tiene un efecto hipolipemiante más limitado. La combinación de ezetimiba, dosis medias

de estatinas y ácido bempedoico puede ofrecer reducciones del c-LDL superiores al 60%¹⁴.

¿POR QUÉ NO ALCANZAMOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS?

En numerosos estudios recientes se ha demostrado que la mayoría de los pacientes de alto y muy alto riesgo vascular se encuentran muy alejados de los objetivos terapéuticos de colesterol. En el estudio SANTORINI¹⁵, realizado en 14 países del oeste de Europa, se demostró que tan solo un 20,1% de los participantes alcanzaban los objetivos recomendados, un 24% de los pacientes de alto riesgo y un 18,6% de los de muy alto riesgo (Fig. 1). En España, el Observatorio de dislipemias⁴ ha encontrado resultados similares. Globalmente, un 31% de los participantes tenían el c-LDL en objetivos, un 47% de los participantes de riesgo bajo, un 36% de los de riesgo moderado, un 22% de los de riesgo alto y un 25% de los de riesgo muy alto. Si bien los motivos que justifican estos resultados son probablemente múltiples, la infratilización de los fármacos disponibles es, sin duda, uno de los más importantes.

En ambos estudios se demostró que el porcentaje de pacientes en monoterapia con estatinas era muy elevado, en muchas ocasiones estatinas de potencia baja o moderada. Tan solo un 24% del global de los participantes en el SANTORINI recibían tratamiento hipolipemiante en combinación¹⁵, unos porcentajes que fueron del 21 y 45% en los pacientes de alto y muy alto riesgo en el Observatorio⁴. Estos datos son relevantes, dado que en el estudio SANTORINI el 32% de los pacientes que recibían terapia en combinación se encontraban en objetivos, frente a tan solo el 20,9% de los pacientes que recibían tratamiento en monoterapia.

La consecución de objetivos tiene importancia clínica. En el estudio *Treat to Target*¹⁶, aquellos sujetos que alcanzaron objetivos de c-LDL tuvieron un menor riesgo de complicaciones cardiovasculares futuras frente a los que no los lograron. Por tanto, el no conseguir objetivos supone una clara pérdida de oportunidad para nuestros

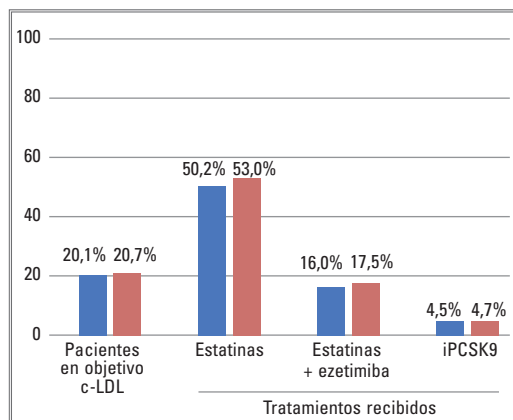


Figura 1. Estudio SANTORINI: pacientes de alto (azul) y muy alto (naranja) riesgo vascular en objetivos, y tratamientos recibidos (adaptado de Ray, et al.⁹).

pacientes. Además de la infratilización terapéutica, el otro gran motivo para no alcanzar objetivos es la mala adherencia terapéutica.

¿PODEMOS MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE?

Las estatinas han demostrado en numerosos ensayos clínicos una disminución de los eventos cardiovasculares, de ahí la importancia de la adherencia al tratamiento. La adherencia a las estatinas es muy alta en los ensayos clínicos (superior al 90%), pero no en los estudios observacionales en vida real, en los que numerosos pacientes abandonan el tratamiento en los primeros meses. Entre los pacientes sin enfermedad vascular, aproximadamente la mitad deja el tratamiento al año de iniciarlo y el 75% a los dos años. En prevención secundaria, el 40% lo ha abandonado al año y el 64% a los dos años. Esta ausencia de adherencia tiene importantes repercusiones clínicas. Así, por ejemplo, la no adherencia a las estatinas en pacientes en prevención secundaria se asoció a los cuatro años con un aumento del 85% de la mortalidad total, del 62% la mortalidad cardiovascular y del 35% de las hospitalizaciones con respecto a los adherentes¹⁷.

La adherencia a las estatinas se puede medir por métodos directos o indirectos. Los métodos directos incluirían la medida de la concentración de la estatina o de sus metabolitos en los fluidos corporales, técnica que no es realizable en la práctica clínica diaria. Entre los métodos indirectos destacan: la comprobación del efecto hipocolesterolemizante en sangre, el recuento de pastillas (solo en estudios) o pasar el cuestionario de Morinsky-Green. Este incluye cuatro preguntas sobre la toma de la medicación, de manera que a aquellos que respondan positivamente a tres o cuatro preguntas se les puede considerar como cumplidores.

Los factores que influyen en la adherencia los podemos incluir en tres grandes grupos: los que dependen del paciente, del médico y del sistema sanitario¹⁸.

Factores dependientes del paciente

Sin duda, el principal factor que va a influir en la adherencia a las estatinas va a ser la intolerancia a las mismas o el miedo a padecerlas (este tema se revisará más adelante). Los sujetos con edades más extremas son menos cumplidores que los que tienen edades intermedias. Los pacientes que ya han tenido un evento cardiovascular presentan una mayor adherencia a las estatinas que aquellos en prevención primaria. Las comorbilidades, la polimedicación y los trastornos mentales (depresión, deterioro cognitivo, etc.) disminuyen la adherencia. Asimismo, cuanto mayor es el coste del tratamiento, menor es la adherencia al mismo.

Factores dependientes del médico

Entre las causas de no adherencia relacionadas con el médico estarían el tiempo dedicado a la explicación de la enfermedad y de su tratamiento. Cuanto más tiempo se dedique a indicar por qué es importante tratar los posibles efectos secundarios y los beneficios a largo plazo del tratamiento, mejor será la adherencia. También es importante la especialidad del médico. En general, los cirujanos vasculares las prescriben menos

que los médicos de familia y estos menos que los cardiólogos. Además, independientemente de la especialidad, los pacientes tratados por médicos que están convencidos del beneficio de las estatinas tienen más probabilidades de recibir estatinas a las dosis recomendadas por las guías, mientras que los pacientes tratados por médicos que están preocupados por la seguridad de las estatinas tienen menos probabilidades de recibir un tratamiento con estatinas a la intensidad recomendada. También son importantes la pauta –cuanto menos frecuentes sean las tomas, mayor será la adherencia– y la complejidad en la administración –en general, más fácil por vía oral que pinchado o en supositorio–.

Factores dependientes de la administración sanitaria

La administración sanitaria mediante la política sanitaria puede limitar o favorecer el uso de algunas estatinas, promoviendo el uso de aquellas más baratas y limitando aquellas que no tienen su equivalente genérico en el mercado. En los países en los que existe el copago como en EE.UU., cuanto mayor es el copago por la estatina, menor es la adherencia.

Existen varias medidas que podemos implementar para mejorar la adherencia a los hipolipemiantes¹⁹:

- Simplificar el régimen terapéutico: una dosis diaria mejor que dos. Incluir dos componentes en una misma pastilla mejor que tomar dos pastillas cada una con un componente.
- Alternativas baratas: cuanto más barata sea la medicación, más accesible será para toda la población.
- Proporcionar instrucciones claras y por escrito: entregar a todos los pacientes la hoja con sus prescripciones, explicando cuándo tomarlas.
- Dialogar sobre la adherencia con el paciente: preguntar por la adherencia al tratamiento en cada visita y tratar de explicar las dudas que favorezcan el incumplimiento.
- Involucrar al paciente en el tratamiento: es

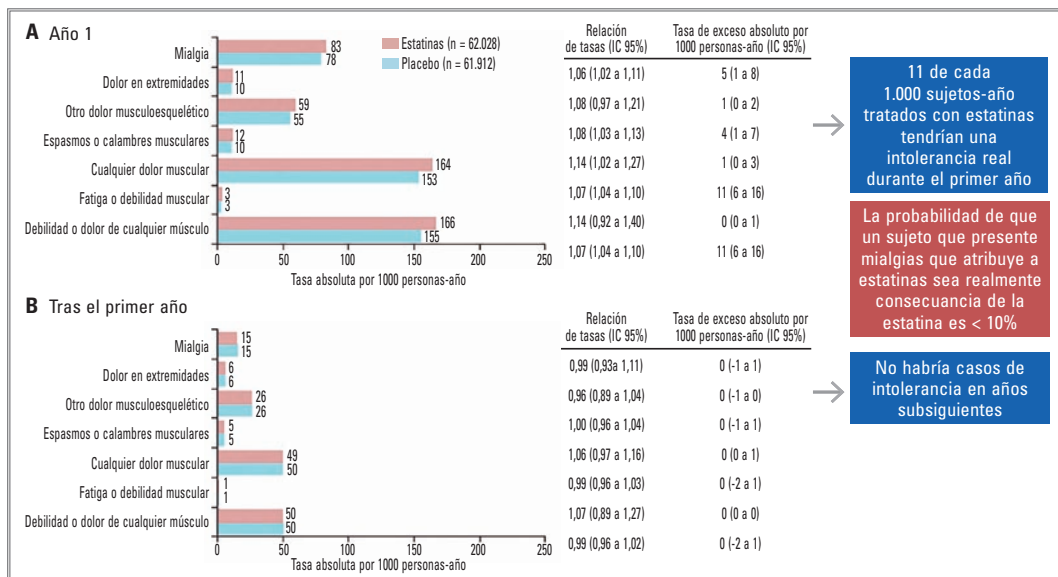


Figura 2. Riesgo relativo y absoluto de mialgias en función de la duración del tratamiento en ensayos clínicos de pacientes tratados con estatinas frente a placebo (adaptado de CTT²¹).

imprescindible que el paciente sea corresponsable de su tratamiento, para lo cual debe tener la máxima información sobre el mismo.

- Utilizar estrategias conductuales: se pueden utilizar refuerzos, sistemas de recuerdo o de automonitorización, aplicaciones para móviles, etc., que van a facilitar la adherencia al tratamiento.

¿QUÉ ES LA INTOLERANCIA A LAS ESTATINAS?

La intolerancia a las estatinas es un problema clínico frecuente en las consultas de riesgo vascular. Si bien es difícil estimar su incidencia, el mayor estudio realizado hasta la fecha²⁰ la sitúa en un 9,1% tras 19 meses de tratamiento medio. La intolerancia a las estatinas se podría definir como la imposibilidad para que el paciente pueda tomar cualquier estatina (intolerancia total) o para alcanzar la dosis necesaria (intolerancia parcial) para alcanzar objetivos terapéuticos. En general, la intolerancia se manifiesta clínicamente por la presencia de molestias musculares, aunque

frecuentemente se asocia a otro tipo de alteraciones, como insomnio, cefalea, caída del cabello, etc. En todos estos casos, no existen mediciones objetivas que permitan confirmar la presencia de intolerancia, salvo cuando es debida a la elevación asintomática de las transaminasas.

Los datos previos contrastan con los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, en los que la incidencia de efectos adversos no suele diferir de la del placebo. En un metaanálisis del CTT (*Cholesterol Trialist Collaboration*) realizado en 154.000 participantes en ensayos clínicos, se ha demostrado que tan solo 11 de cada 1.000 pacientes-año que refieren mialgias por estatinas podrían presentar una intolerancia real y que esta se produce durante el primer año del inicio de tratamiento²¹ (Fig. 2). A partir del segundo año no existen diferencias en dicha tasa entre los tratados con estatinas o con placebo.

Si las mialgias no son debidas a intolerancia, se supone que puedan deberse a enfermedades concomitantes (las estatinas se toman de por vida, y a lo largo de una vida las mialgias de

cualquier etiología son habituales) o al efecto nocebo, es decir, el efecto negativo que produce una medicación o un procedimiento inerte por el simple hecho de creer que esa medicación podría producir dichos efectos adversos.

Se han realizado diversos ensayos denominados n-1, en los que el paciente intolerante recibe de forma ciega la medicación que le causa molestias o un placebo de forma aleatoria y secuencial. En todos estos estudios el paciente no es capaz de identificar el tratamiento que recibe en cada fase, lo que cuestiona la presencia real de la intolerancia²².

En cualquier caso, el hecho de padecer una intolerancia y la subsiguiente falta de adherencia se asocia a un mayor riesgo de complicaciones vasculares, por lo que se considera un importante factor de riesgo. En un estudio sobre más de 100.000 beneficiarios de Medicare que habían tenido una complicación vascular²³, el 1,65% que suspendió las estatinas como consecuencia de intolerancia tuvo un riesgo de infarto de miocardio y de nuevos episodios coronarios un 50% superior al de los sujetos que eran muy adherentes al tratamiento.

En cualquier caso, sea la intolerancia «real» o «imaginaria», el criterio que define la intolerancia a un fármaco corresponde al paciente.

¿QUÉ ALTERNATIVAS HAY PARA LOS PACIENTES INTOLERANTES A LAS ESTATINAS?

Como se ha indicado previamente, la intolerancia a las estatinas es un problema frecuente, con un grave impacto para la salud y cuya decisión final sobre si existe o no la toma el paciente. Es por lo que, en general, el manejo de la intolerancia requiere de paciencia y explicaciones detalladas.

En primer lugar, hay que comprobar que el paciente tiene indicación real para ser tratado con estatinas. En caso afirmativo, se le debe explicar cuidadosamente el beneficio que en su caso supone el tratamiento con estos fármacos y la necesidad de mantenerlos para toda la vida.

Posteriormente hay que identificar las causas que puedan incrementar el riesgo de efectos adversos, como un hipotiroidismo, otra enfermedad muscular o interacciones farmacológicas. Es conveniente determinar la creatinfosfoquinasa (CK) sin tratamiento, dado que algunos pacientes tienen una elevación permanente de esta enzima en sangre. Después, hay que referirle nuestros recelos de que las molestias que refiere sean atribuibles al tratamiento, dada la ausencia de estudios «científicos» que hayan demostrado inequívocamente dichos efectos adversos.

En algunas circunstancias la intolerancia es fácilmente manejable, por ejemplo, indicando que los que tienen insomnio tomen la medicación por la mañana. En los sujetos que tienen hipertransaminasemia se deben revisar las analíticas previas al tratamiento, por si pudiera existir ya una enfermedad anterior, en general un hígado graso. En el resto de las situaciones, fundamentalmente cuando se refieren mialgias, además de poner en duda la relación con el fármaco en base a la evidencia científica, se debe proceder a retirarlo, ver si existe mejoría y reinstaurarlo, una acción que la mayoría de pacientes remitidos a consultas de riesgo ya han realizado previamente. Las determinaciones sucesivas de CK tienen escaso valor, dado que no suelen elevarse en los pacientes que refieren mialgias. En cualquier caso, el siguiente paso es cambiar el tipo de estatina, iniciándola a dosis bajas e incrementándola posteriormente hasta la dosis máxima tolerada. En ocasiones se precisa poner tratamiento a días alternos o incluso con una dosis semanal, en cuyo caso se utilizarán estatinas de vida media más larga. Con todo ello pretendemos que el paciente reciba la mayor dosis tolerada de estatinas. En general, dicha dosis suele ser insuficiente para alcanzar objetivos. En estas circunstancias, o cuando el paciente no pueda tolerar ninguna dosis de estatina, disponemos de diferentes alternativas terapéuticas: la ezetimiba, el ácido bempedoico o los fármacos frente a PCSK9.

<p>Antes del tratamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurarnos de que el paciente precisa una estatina y que comprende la trascendencia de recibirla • Solicitar CK • Evaluar la posibilidad de interacciones, enfermedades concomitantes (hipotiroidismo) o contraindicaciones y elegir el tipo de estatina y su dosis en consecuencia 	
<p>Si aparición de efectos adversos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar CK • Retirar estatina, demostrar desaparición de los síntomas y reaparición tras reintroducirla • Insistir en la importancia de la dieta y otros hábitos higiénicos • Plantearle la posibilidad de no causalidad de los síntomas: tiempo y empatía • Usar acciones basadas en estatinas (reducir dosis, cambio de estatina, estatina a días alternos, estatina semanal) 	
<p>Si imposibilidad de tolerarlas</p>	<p>Si bajo riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usar otros hipolipemiantes asociados a dosis bajas de estatinas o en sustitución de ellas, muchas veces en combinación • Alimentos funcionales 	<p>Si alto riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • c-LDL > 100 mg/dl → iPCSK9 • c-LDL < 100 mg/dL → Otros hipolipemiantes asociados a dosis bajas de estatinas o en sustitución de ellas, alimentos funcionales, iPCSK9

Figura 3. Manejo de la intolerancia a estatinas sugerida por los autores. CK: creatinfosfoquinasa.

En pacientes de riesgo moderado, alto o muy alto en los que no exista financiación para PCSK9, la ezetimiba y el ácido bempedoico reducen el c-LDL entre un 20 y 25%, siendo el descenso en combinación de aproximadamente el 40%¹⁰. Este descenso suele ser suficiente para muchos pacientes y puede incrementarse significativamente si se tolera alguna dosis de estatina o si se añade levadura roja de arroz, un producto precursor de las estatinas, pero con frecuencia valorado como «natural» e inocuo por parte del paciente. La utilización de nutracéuticos para el manejo de la hipercolesterolemia ha sido recientemente revisada por la Sociedad Española de Arteriosclerosis²⁴. En aquellos pacientes de alto o muy alto riesgo en los que se cumplen criterios para la financiación de fármacos frente a PCSK9 (alirocumab, evolocumab o inclisiran), es decir, en pacientes con hipercolesterolemia familiar segura o con enfermedad vascular establecida, y un c-LDL superior a

100 mg/dl con el tratamiento hipolipemiante tolerado, la utilización de estos fármacos en monoterapia o asociados a ezetimiba y/o ácido bempedoico permite reducciones marcadas en el c-LDL. En la figura 3 puede verse el esquema propuesto por los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1289-97.
2. Masana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res*. 2024; 190: 106738.
3. 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(1):161-2.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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(9753):1670-81.

5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337.
6. Cosin-Sales J, Campuzano R, Díaz JL, Escobar C, Fernández MR, Gómez-Doblas JJ. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Atherosclerosis*. 2023;375:38-44.
7. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Reasons Why Combination Therapy Should Be the New Standard of Care to Achieve the LDL-Cholesterol Targets : Lipid-lowering combination therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22(8):66.
8. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 ;6(4):390-9.
9. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400:380-90.
10. Zhao X, Ma X, Luo X, Shi Z, Deng Z, Jin Y, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020 ;21(1):86.
11. LaRosa J, Grundy S, Waters D, Shear C, Barter P, Fruchart J, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
12. Cannon PC, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
13. Cannon PC, 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.
14. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662.
15. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100624.
16. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:9.
17. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008;155:772-9.
18. Karalis DG. Strategies of improving adherence to lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2023;34:252-8.
19. Nelson AJ, Pagidipati NJ, Bosworth HB. Improving medication adherence in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024 [Online ahead of print].
20. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43:3213-23.
21. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400:832-45.
22. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side Effect Patterns in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1210-22.
23. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1386-95.
24. Pérez-Martínez P, Ros E, Pedro-Botet J, Civeira F, Pascual V, Garcés C, et al. Functional foods and nutraceuticals in the treatment of hypercholesterolemia: Statement of the Spanish Society of Arteriosclerosis 2023. *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35: 248-61.



Ácido bempedoico y prevención cardiovascular

Juan José Tamarit García

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DEL ÁCIDO BEMPEDOICO?

El ácido bempedoico (AB) (ETC-1002, ácido 8-hidroxi-2,2,14,14 tetrametilpentadecanodioico) es el primer fármaco del grupo de los inhibidores de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL)¹, enzima que se encuentra antes que la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, punto de acción de las estatinas en

la vía de la síntesis de colesterol (para más detalles, véase el capítulo 1 de esta monografía). Esta inhibición conduce a la reducción del colesterol intracelular, lo que provoca un aumento compensatorio del número de receptores de las lipoproteínas de baja densidad (RLDL) en la superficie celular del hepatocito, aumentando así la eliminación del colesterol unido a LDL en la sangre, produciéndose una reducción de c-LDL plasmático² (Fig. 1).

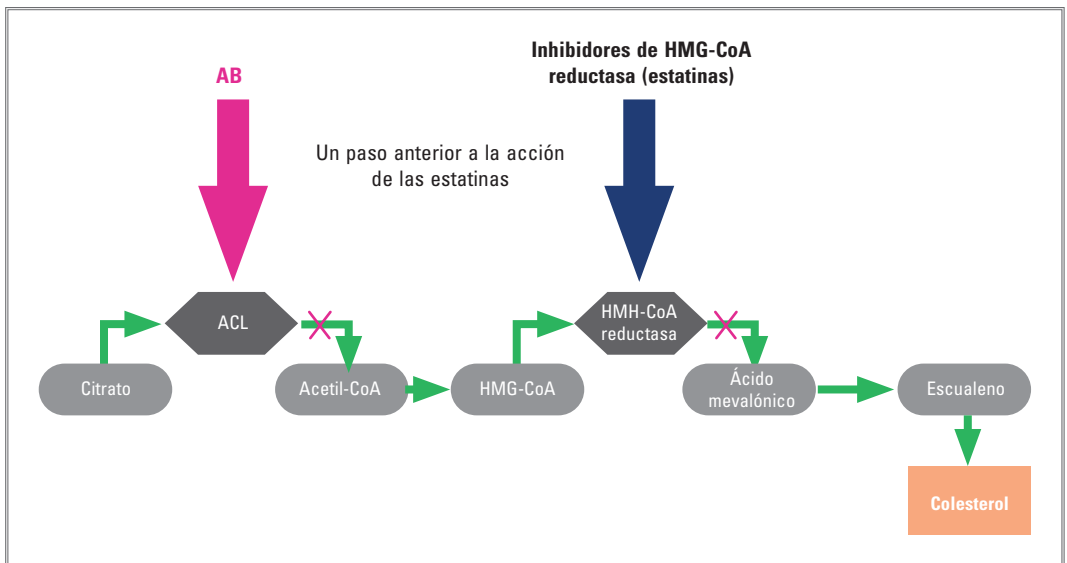


Figura 1. Mecanismo de acción del AB e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) (adaptado de Niman, et al. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2020).

El AB se administra de forma oral como profármaco en comprimidos de 180 mg una vez al día y se activa por la acción de la acil-CoA sintetasa-1 de cadenas largas. Esta enzima se encuentra mayoritariamente en las células hepáticas y en menor medida en las células renales, no expresándose en el tejido adiposo ni en las células musculares, lo que evita posibles efectos secundarios musculares derivados de la inhibición de la vía sintética del colesterol (a diferencia de las estatinas).

¿EL ÁCIDO BEMPEDOICO TIENE EFECTO HIPERGLUCEMIANTE?

Sabemos que algunas terapias hipolipemiantes afectan a los niveles de glucosa; así, por un lado, los secuestradores de ácidos biliares y posiblemente los fibratos pueden mejorar la glucemia, mientras que la niacina y las estatinas tienen el potencial de empeorar el control glucémico.

En revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos, la inhibición de la HMG-CoA se asoció con un aumento relativo del 9-12% en el riesgo de diabetes tipo 2, dependiendo de la intensidad de las estatinas y de la presencia de glucemia basal alterada en los pacientes³.

Los resultados de los estudios genéticos basados en la población muestran que las variantes genéticas asociadas con una menor actividad de la HMG-CoA reductasa también están asociadas con una mayor glucosa en sangre, una mayor hemoglobina glicosilada (HbA1c) y un mayor riesgo de diabetes tipo 2 de nueva aparición^{4,5}. El desarrollo de diabetes fue más frecuente en pacientes con glucemia basal alterada, pero en este grupo de pacientes el beneficio en la reducción de riesgo absoluto de eventos vasculares también fue superior. Análogamente, dado el mayor riesgo absoluto de los pacientes con diabetes, el beneficio del uso de estatinas es también superior en pacientes con diabetes tipo 2.

A pesar del aumento del riesgo asociado de diabetes y el empeoramiento del control glucémico, la reducción del riesgo de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular apoya, sin

lugar a dudas, el uso de estatinas en primera línea en pacientes dislipémicos normoglucémicos, con hiperglucemia basal o con diabetes tipo 2.

Por otro lado, los resultados de diversos estudios⁶⁻⁹, incluyendo estudios de aleatorización mendelianos⁵, sugieren que la inhibición de la ACL no afecta negativamente al control glucémico y puede estar asociada incluso con un menor riesgo de desarrollar diabetes. Refrendando esta afirmación tenemos los resultados de un análisis conjunto de cuatro ensayos controlados aleatorios, en los que la incidencia de diabetes o hiperglucemia de nueva aparición fue menor en los pacientes tratados con AB (4,7/100 pacientes-año) que en los tratados con placebo (6,4/100 pacientes-año)¹⁰.

Los resultados de un metaanálisis recientemente publicado y basado en las tasas medias de incidencia de eventos adversos publicadas de 10 estudios de fase II o III también sugirieron que el AB podría tener un efecto protector contra la diabetes de nueva aparición¹¹.

Debido a que los pacientes con diabetes presentan un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, los ensayos clínicos con AB incluyeron a pacientes con diabetes *mellitus*. En el subgrupo de pacientes con diabetes, se observaron niveles inferiores de HbA1c en comparación con placebo (un promedio del 0,2%). En los pacientes sin diabetes no se observó ninguna diferencia en la HbA1c entre el AB y el placebo, y no hubo diferencias en las tasas de hipoglucemia¹².

¿ES SEGURO EL ÁCIDO BEMPEDOICO?

La seguridad del AB se ha evaluado exhaustivamente en un análisis conjunto de 3.621 pacientes de cuatro ensayos controlados aleatorios, que midieron tanto los efectos adversos informados como los marcadores bioquímicos¹⁰ en pacientes que fueron tratados durante una mediana de 363 días con 180 mg/día de AB versus placebo (más terapia con estatina máxima tolerada). De

modo agregado, la tasa de efectos adversos no difirió entre los pacientes asignados a placebo o a AB.

En los ensayos pivotaes¹⁰ con AB controlados con placebo se observó un aumento medio de 0,05 mg/dl en la creatinina sérica y un aumento medio de 1,7 mg/dl en el nitrógeno ureico (BUN), respecto a los valores iniciales, en los pacientes tratados con AB en la semana 12. Las elevaciones de la creatinina sérica y del BUN normalmente se produjeron en las cuatro primeras semanas de tratamiento, se mantuvieron estables y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento.

Las elevaciones observadas en la creatinina sérica pueden estar relacionadas con la inhibición del AB de la secreción tubular renal de creatinina dependiente del transportador de aniones orgánicos 2 (OAT2), lo que representa una interacción del sustrato endógeno con el fármaco, y no parece condicionar un empeoramiento de la función renal. Se debe considerar este efecto al interpretar los cambios en el aclaramiento de creatinina estimado en pacientes en tratamiento con AB, especialmente en pacientes con enfermedades renales o que reciban medicamentos que requieran una vigilancia del aclaramiento de creatinina. No obstante, en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada no es necesario ajustar la dosis de AB.

Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave (definida como una tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m²) y no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis.

El tratamiento con AB parece estar asociado con una pequeña disminución de la hemoglobina¹⁰ respecto a los valores iniciales de ≥ 20 g/l y < límite inferior de la normalidad en el 4,6% de los pacientes del grupo de AB en comparación con el 1,9% de los pacientes del grupo de placebo. Las disminuciones de la hemoglobina normalmente se produjeron en las cuatro primeras semanas de tratamiento y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento.

El efecto secundario que, pese a no ser una contraindicación para su uso, sí requiere de

atención es la aparición de hiperuricemia. Su incidencia fue mayor en los resultados del estudio *CLEAR Outcomes*¹³ en el grupo de AB que en el grupo de placebo (10,9 vs. 5,6%); sin embargo, dichos aumentos fueron leves (en promedio de $0,76 \pm 1,2$ mg/dl).

Los resultados de este estudio¹³ muestran un mayor número de episodios de gota en los pacientes tratados con AB (3,1% [1,6/100 años-paciente]) en comparación con los que recibieron placebo (2,1% [0,5/100 años-paciente])¹³. La gota como efecto adverso del tratamiento con AB ocurre casi exclusivamente en pacientes con crisis previas de gota, por lo que es prudente controlar adecuadamente los niveles de ácido úrico en estos pacientes antes de considerar el uso de bempedoico. Cabe señalar que tanto los síntomas como las concentraciones elevadas de ácido úrico son reversibles al suspender el tratamiento¹³. Probablemente, este efecto se deba a la inhibición del OAT2 en el túbulo renal proximal del riñón y es completamente reversible¹³.

Se ha informado que la terapia con AB podría asociar un mayor riesgo de roturas tendinosas; sin embargo, cabe señalar que este efecto adverso solo se ha evaluado en dos ensayos (*CLEAR Harmony*⁹ y *CLEAR Wisdom*⁸), en los que estuvieron involucrados un número muy pequeño de pacientes y además todos tenían otros factores de riesgo adicionales de rotura tendinosa (incluido el uso de estatinas)¹⁴.

Las incidencias de eventos adversos preespecificados de especial interés fueron similares en los dos grupos del ensayo. Únicamente cabe destacar un aumento en el nivel de enzimas hepáticas⁹ (4,5% en el grupo de AB vs. 3,0% en el grupo de placebo) y de eventos renales (11,5% en el grupo de AB vs. 8,6% en el grupo de placebo; informándose de aumentos ligeros [nivel medio de creatinina: $0,05 \pm 0,2$ mg/dl]) clínicamente irrelevantes¹⁰.

En el estudio *CLEAR Outcomes*, el 10,8% de los pacientes del grupo de AB abandonaron el tratamiento por efectos adversos frente al 10,4% con placebo, y se evidenció un mayor número de episodios de coleditiasis (2,2%) en el brazo de AB

frente al brazo de placebo (1,2%). No obstante, la incidencia de eventos adversos graves fue mayor en el grupo de placebo, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos¹³.

Es interesante notar que las migrañas se informaron con mayor frecuencia en el grupo de placebo (6,8 vs. 5,6% de los pacientes en el grupo de AB) y también la diabetes de nueva aparición o el empeoramiento de la HbA1c, tal y como ya hemos explicado con anterioridad.

Tomando en conjunto todos los datos disponibles sobre seguridad, el AB ha demostrado ser seguro y bien tolerado, y con los efectos adversos reseñados leves y reversibles.

¿EL ÁCIDO BEMPEDOICO REDUCE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES?

Tras la publicación de los resultados del estudio *CLEAR Outcomes*¹³, tenemos pruebas firmes de que el AB reduce los eventos cardiovasculares.

El objetivo principal del citado estudio era evaluar si existía reducción de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) 4, compuesto por muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o revascularización coronaria en una población intolerante a las estatinas. El promedio de edad de los pacientes fue de 65,5 años y la mediana de duración del seguimiento fue de 40,6 meses. El nivel medio de c-LDL al inicio fue de 139 mg/dl en ambos grupos, y después de seis meses la reducción absoluta de c-LDL fue mayor con AB un 29,2 mg/dl (21,1%) (Fig. 2)¹³.

La reducción del riesgo relativo para el MACE-4 fue del 13%, la reducción del riesgo absoluto fue del 1,6% y el número necesario para tratar (NNT) fue de 63 pacientes. Es interesante destacar que el beneficio obtenido en la prevención cardiovascular fue exactamente el esperado por la reducción del c-LDL a partir del metaanálisis del efecto protector de las estatinas.

En el artículo de Nissen, et al.¹³, en los pacientes de prevención secundaria el MACE-3 (excluyendo las revascularizaciones coronarias) mostró

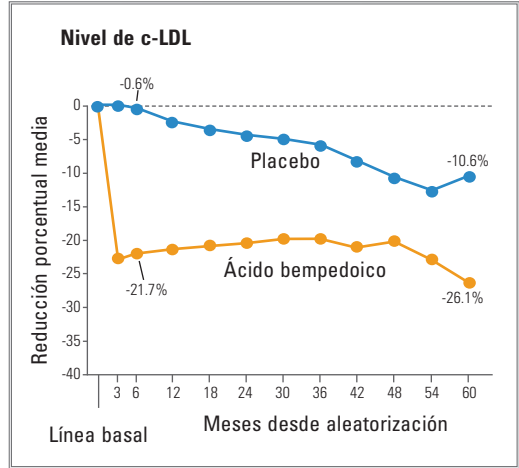


Figura 2. Cambios en los niveles de c-LDL a lo largo del tiempo (adaptado de Nissen, et al.¹³).

una reducción del 15% del evento y un NNT de 77 (Fig. 3). Posiblemente la reducción más significativa fue la del IM fatal y no fatal (un 23%, con un NNT de 91) y la revascularización coronaria (un 19%, con un NNT de 71).

También es necesario mencionar que el AB redujo significativamente en un 34% el criterio de valoración secundario adicional de la hospitalización por angina inestable (*hazard ratio* [HR]: 0,66; 0,50-0,86)¹³.

Tal vez, los datos más interesantes provienen del subestudio en prevención primaria¹⁵, en el que las reducciones de riesgo fueron más importantes: MACE-4 se redujo en un 30% y el IM fatal/no mortal en un 39%.

En el análisis de subgrupos del ensayo *CLEAR Outcomes* también se demostró un beneficio para AB en la prevención primaria¹⁶, el análisis de eventos totales¹⁷ y la diabetes *mellitus*¹⁵, consecuentemente con lo esperable en un fármaco que reduce las cifras de c-LDL.

La reducción de ictus mortal o no mortal (HR: 0,85; 0,67-1,07), aunque similar a otras variables de resultados cardiovasculares, no alcanzó la significación estadística. Debe señalarse que el tamaño del estudio no se diseñó con suficiente tamaño para demostrar diferencias en todos los

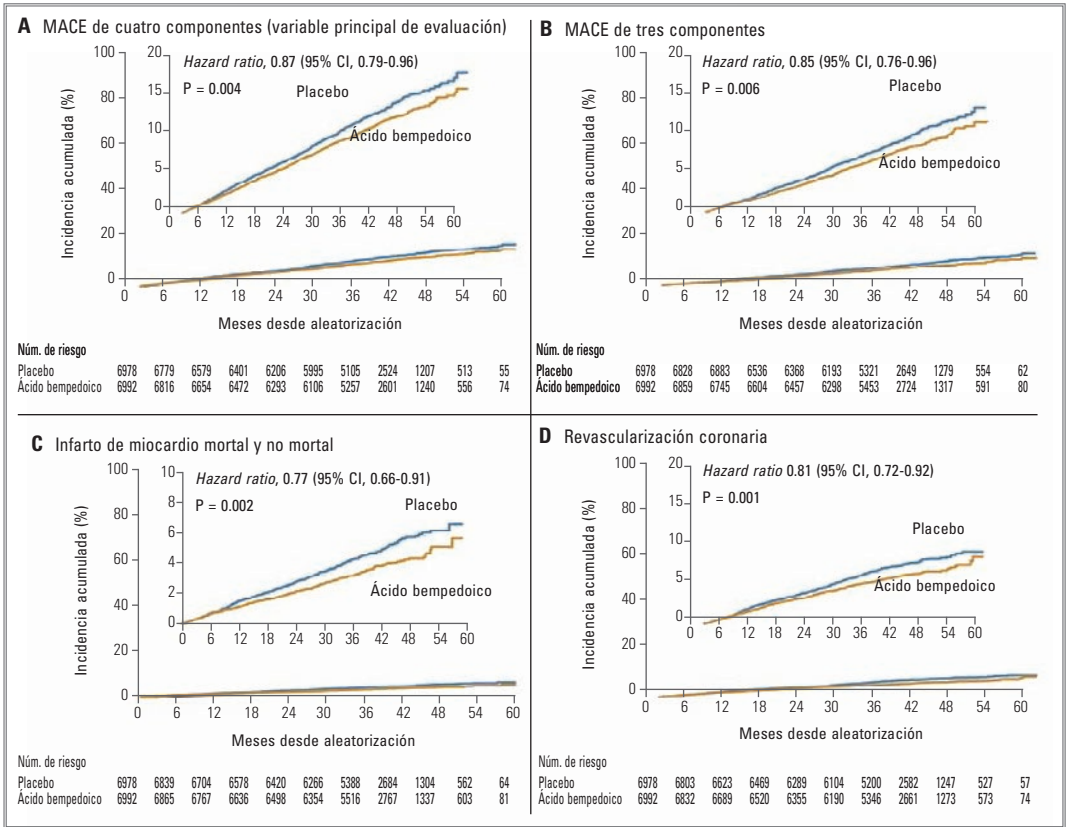


Figura 3. Incidencia acumulada de eventos cardiovasculares en el estudio CLEAR Outcomes con AB. **A:** se muestra la incidencia acumulada de un evento de criterio de valoración primario compuesto de cuatro componentes de MACE, definido como muerte por causas cardiovasculares, IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o revascularización coronaria. **B:** se muestra la incidencia acumulada de un MACE de tres componentes, definido como muerte por causas CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. **C:** se muestra la incidencia acumulada de IM mortal o no mortal. **D:** se muestra la incidencia acumulada de revascularización coronaria (adaptado de Nissen, et al.¹³).

subgrupos. Del mismo modo, no hubo diferencias significativas en la muerte por causas cardiovasculares (HR: 1,04; 0,88-1,24) y la muerte por cualquier causa (HR: 1,03; 0,90-1,18).

¿EL BENEFICIO ES SOLO PARA INTOLERANTES A LAS ESTATINAS?

La respuesta es clara, no.

Tal y como queda reflejado en el informe de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, tanto

el AB como su combinación a dosis fijas con ezetimiba tienen indicación como complemento a la dieta en hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipemia mixta, bien en combinación con estatinas en pacientes que no alcanzan los objetivos de c-LDL con la máxima dosis tolerada de estatinas, o en pacientes con intolerancia o contraindicación a las estatinas, en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes. Es decir, independientemente de si el paciente es o no intolerante a las estatinas.

Esta indicación es la consecuencia lógica de los resultados en seguridad y eficacia del AB en sus cuatro ensayos clínicos pivotaes, los estudios CLEAR. En dos de ellos (*Harmony*⁹ y *Wisdom*⁸) la población diana estaba constituida por pacientes con alto riesgo cardiovascular (enfermedad cardiovascular aterosclerótica y/o hipercolesterolemia familiar heterocigótica [HFHe]) tratados con dosis máximas toleradas de estatinas, en los que se obtuvo una reducción de c-LDL del 20 y 15,1%, respectivamente. Y en los otros dos (*Serenity*⁷ y *Tranquility*¹⁸) los pacientes incluidos no estaban tratados con estatinas o eran intolerantes a estas y solo toleraban dosis muy bajas de estatinas, y las reducciones de c-LDL obtenidas fueron del 23,6 y 29%, respectivamente.

La reducción de eventos en el estudio *CLEAR Outcomes*¹³ confirmó el efecto beneficioso y la seguridad del AB en pacientes intolerantes a las estatinas. El efecto hipolipemiante (como es conocido) fue inferior en los pacientes tratados con estatinas, en comparación con los tratados con estatinas a las dosis máximas toleradas, pero en ambos brazos se obtuvieron reducciones de c-LDL que justifican el uso de AB como hipolipemiante en caso de no conseguir los objetivos terapéuticos con el uso de otros hipolipemiantes. Es de destacar que el beneficio demostrado en el *CLEAR Outcomes* fue exactamente el esperado por la reducción del c-LDL. El beneficio del tratamiento con bempedoico consiste, junto con el resto de las intervenciones, en atacar directamente el c-LDL como agente causal de arteriosclerosis (v. capítulo 2).

En esta línea, el documento publicado en 2023 por el panel internacional de expertos lipidólogos¹⁹ muestra entre sus recomendaciones (Fig. 4) sobre el tratamiento de las dislipemias algunas interesantes directrices sobre el uso del AB:

- En pacientes con intolerancia parcial a las estatinas, se recomienda la terapia combinada de AB con estatinas máximamente toleradas y otros agentes distintos de las estatinas para permitir que los pacientes alcancen sus objetivos terapéuticos.

- En caso de intolerancia completa a las estatinas, se recomienda el AB en monoterapia, pero especialmente en combinación a dosis fija con ezetimiba (o en combinación con otros fármacos hipolipemiantes).
- Si con los fármacos orales distintos de las estatinas no se alcanzan los objetivos terapéuticos, se debe considerar un enfoque de terapias dirigidas a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (tdPCSK9).

¿EL ÁCIDO BEMPEDOICO REDUCE LA INFLAMACIÓN?

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es conocida desde hace tiempo como una enfermedad inflamatoria, y la proteína C-reactiva es un marcador tradicional de inflamación que se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos de fase III publicados⁷⁻⁹, se demostró que el AB reduce la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) en un porcentaje importante respecto al placebo en los pacientes que basalmente tenían una PCRus > 2 mg/l, independientemente del uso de estatinas. Por el contrario, en los que partían de niveles de PCRus < 2 mg/l la reducción fue sustancialmente menor, también de forma independiente a la toma de estatinas²⁰, y este efecto fue en gran medida independiente de la reducción de c-LDL.

Este alentador resultado de la reducción de la PCRus asociada al uso de AB deberá demostrar en futuros estudios si condiciona un beneficio clínico, y en ese caso qué poblaciones podrán obtener un mejor resultado.

¿ES ÚTIL EL ÁCIDO BEMPEDOICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA?

La reducción de c-LDL mediante modificación de estilo de vida y dieta o con tratamiento hipolipemiante, tanto en prevención primaria como en secundaria, se asocia con una disminución de las complicaciones cardiovasculares²¹.

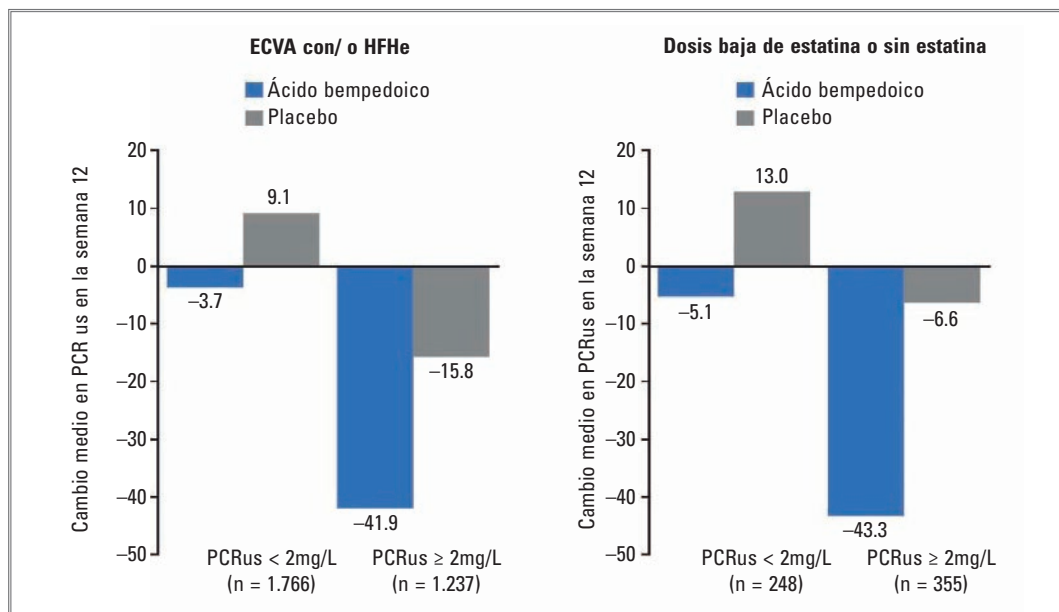


Figura 4. Cambio porcentual medio en la PCR ultrasensible (PCRus) desde el inicio hasta la semana 12 según los niveles de PCRus basal (adaptado de Ballantyne, et al.¹⁸). ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Y aunque todavía no hay datos suficientes sobre el papel del AB en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV), sus efectos favorables en la reducción de c-LDL, marcadores inflamatorios y glucosa plasmática hacen de este medicamento una opción más que razonable en la atención centrada en el paciente en prevención primaria. El subanálisis preespecificado del *CLEAR Outcomes*¹³ muestra que los pacientes sin enfermedad cardiovascular previa obtuvieron un claro beneficio en la reducción de complicaciones cardiovasculares (HR: 0,70; IC 95%: 0,55-0,89; p = 0,002). Como en todos los análisis de subgrupos, estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Nos gustaría disponer de estudios diseñados para prevención primaria en pacientes de alto y muy alto riesgo tratados de manera óptima con estatinas y ezetimiba, para mostrar el beneficio final del AB como terapia adicional tanto en relación con el logro de los objetivos de c-LDL como con la reducción de los eventos CV.

Pero por el momento, en ausencia de estos estudios específicos, deberemos prestar atención a las recomendaciones de los expertos¹⁹, que podríamos resumir diciendo que puede resultar de gran utilidad el uso de AB tanto en prevención secundaria como en prevención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Westerink J. Bempedoic acid: Everything with a place and purpose. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;1:2-4.
2. Agarwala A, Goldberg AC. Bempedoic acid: a promising novel agent for LDL-C lowering. *Future Cardiol.* 2020 Sep;16(5):361-371.
3. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Larry B Goldstein, et al, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):e38-e81.
4. 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(11):1033-42.
5. Sverdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9965):351-61.
6. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebocontrolled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203.

- Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(7):e011662.
- Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial *JAMA.* 2019;322(18):1780-8.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380(11):1022-32.
- Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2020;14(5):649-59.e6.
- Cicero AFG, Fogacci F, Hernández AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003121.
- https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1201425002/FT_1201425002.html
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-64.
- Ballantyne CM, Anach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ESG, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). *Am J Cardiol.* 2022;174:1-11.
- Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024; 12(1):19-28.
- Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, Brennan D, Laffin L, Ridker P, et al. BA for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients. *JAMA.* 2023;330(2):131-40.
- Nicholls SJ, Nelson AJ, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Cho L, et al. Impact of BA on total cardiovascular events: a prespecific analysis of the CLEAR Outcomes study. Presentado en: The European Society of Cardiology 2023 Congress; 2023 agosto 25-28; Amsterdam, Países Bajos.
- Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203.
- Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;79:2-11.
- Stroes ESG, Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Laufs U, et al. Bempedoic acid lowers high-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol: Analysis of pooled data from four phase 3 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2023;373:1-9.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. 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.

PRESENTACIÓN Y PRECIO

Nilemdo 180 mg comprimidos recubiertos con película. Envase con 28 comprimidos.
P.V.P.: 75,23 €; P.V.P. IVA (4%): 78,24 €.

Nustendi 180 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Envase con 28 comprimidos.
P.V.P.: 75,23 €; P.V.P. IVA (4%): 78,24 €.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

Financiado por la Seguridad Social. Aportación normal. Con visado de inspección.

En el ámbito del SNS, Nilemdo y Nustendi está financiado para su dispensación, mediante visado, a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas y a pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.

Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos





Daiichi-Sankyo