



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Colesterol LDL, cuanto más bajo mejor

Juan Pedro-Botet^{a,*} y Xavier Pintó^b



^a Unitat de Lípids i Risc Vascular, Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Unitat de Lípids i Risc Vascular, Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Fipec. CiberObn, Barcelona, España

Recibido el 16 de septiembre de 2019; aceptado el 4 de octubre de 2019
Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Metabolismo Lipídico;
Colesterol LDL;
Objetivos c-LDL;
Tratamiento
Hipolipemiente

Resumen La disminución del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se asocia a un descenso de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Se ha demostrado que no existe un valor de c-LDL por debajo del cual deje de obtenerse un beneficio preventivo con su disminución, y tampoco se ha observado una mayor incidencia de efectos secundarios asociada a las concentraciones más bajas de c-LDL. Disponemos de un amplio arsenal terapéutico hipolipemiente, sin embargo, en un elevado porcentaje de pacientes no se alcanzan los objetivos de c-LDL. Las estatinas de alta potencia disminuyen el c-LDL por encima del 50%, y al asociar ezetimiba se consigue un descenso adicional del c-LDL de un 15-30% y puede doblar el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos. Dicha combinación se ha mostrado segura y eficaz en prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Otra opción es la combinación de estatinas con resinas de intercambio, aunque requiere un manejo algo más complejo. La inhibición de la proteína PCSK9 con anticuerpos monoclonales disminuye el c-LDL por encima del 60% y es eficaz en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, debido a su coste, su uso queda restringido a los pacientes isquémicos o con hipercolesterolemia familiar que no alcanzan los objetivos con los fármacos convencionales.

La base de evidencias sobre el beneficio y la seguridad de lograr los objetivos de control del c-LDL es muy amplia y va en aumento. En los próximos años va a ser necesario adecuar la intensidad del tratamiento de la hipercolesterolemia al grado de riesgo vascular de los pacientes y al grado de descenso necesario para lograr los objetivos terapéuticos. Ello redundará en una prevención cardiovascular más eficaz y en una mayor calidad de vida, en particular en el amplio colectivo de pacientes de mayor riesgo vascular.

© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat (X. Pintó).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.10.003>

0214-9168/© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Lipid Metabolism;
LDL Cholesterol;
c-LDL Objectives;
Lipid lowering
therapy

LDL-cholesterol: The lower the better

Abstract The reduction of low density lipoprotein-cholesterol (LDL-chol) has been associated with a decrease in cardiovascular morbidity and mortality. It has been demonstrated that there is no value of LDL-chol below which there ceases to be a preventive benefit with its reduction, and neither has it been observed that there is a higher incidence of secondary effects associated with lower concentrations of LDL-chol. Although there is a wide range of lipid-lowering drugs available, a high percentage of patients do not achieve the desired LDL-chol levels. The high-potency statins reduce the LDL-chol by 15-30%, and can double the percentage of patients that reach their desired level. This combination has shown to be safe and effective in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Another option is the combination of statins with exchange resins, although this requires a more complex management. The inhibition of PCSK9 protein with monoclonal antibodies reduces the LDL-chol by more than 60%, and is effective in the prevention of cardiovascular disease. However, due to its cost, its use is restricted to patients with ischaemia or familial hypercholesterolaemia that do not achieve the desired levels with conventional drugs.

The evidence base as regards the benefit and safety of achieving the desired levels of LDL-chol is very wide and is still increasing. In the next few years, it may be necessary to adjust the intensity of the hypercholesterolaemia treatment to the level of vascular risk of the patients, and to the level of reduction necessary to achieve the therapeutic targets. This will result in a more effective cardiovascular prevention and in a better quality of life, particularly in the large group of patients at higher vascular risk.

© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

¿Hasta dónde llegar?

La reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se asocia a un descenso de la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria. En este sentido, y de acuerdo con los resultados del metanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* por cada 1 mmol/l ($\approx$ 40 mg/dl) de reducción del c-LDL mediante la terapia con estatinas se consigue una reducción del riesgo relativo del 22%¹. Además, el c-LDL es el único parámetro biológico que no presenta un nivel inferior por debajo del cual no se obtienen beneficios², y por lo tanto la hipótesis de la concentración plasmática de c-LDL «0 mg/dl» como máximo exponente del axioma «c-LDL, cuanto más bajo mejor» tiene todo su sentido en los pacientes de alto/muy alto riesgo vascular³. En este contexto, el estudio *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT)⁴ demostró en pacientes con un síndrome coronario agudo que la combinación de una estatina más ezetimiba redujo la concentración plasmática de c-LDL hasta los 54 mg/dl, sin producir un incremento de efectos secundarios y sí una reducción de episodios cardiovasculares, después de un seguimiento clínico de unos 6 años. Más recientemente, los hallazgos de los estudios Fourier y Odyssey Outcomes con los nuevos inhibidores de PCSK9, evolocumab y alirocumab, respectivamente, han ampliado la evidencia científica del beneficio cardiovascular de la reducción del c-LDL, al alcanzar al final del ensayo clínico concentraciones medias de c-LDL de 30 y 53 mg/dl, respectivamente^{5,6}.

En el terreno de la prevención primaria, en pacientes con una proteína c reactiva de alta sensibilidad ≥ 2 mg/l y una concentración de c-LDL < 130 mg/dl, el estudio JUPITER señaló el beneficio del tratamiento con 20 mg/día de rosuvastatina frente a placebo después de un seguimiento de 2 años⁷; además, aquellos pacientes tratados con rosuvastatina que alcanzaron un c-LDL < 50 mg/dl presentaron reducciones adicionales de episodios cardiovasculares, sin un incremento de efectos adversos⁸.

Por otra parte, los estudios de regresión/progresión de la enfermedad ateromatosa refuerzan el concepto de que el c-LDL cuanto más bajo mejor, existiendo el consenso que con niveles de 70 mg/dl se frena la progresión, y que por debajo de los mismos se inicia la regresión. Y ello es válido para el tratamiento con estatinas en monoterapia⁹⁻¹¹, en combinación con ezetimiba¹² o con los inhibidores de PCSK9¹³ (fig. 1). En definitiva, todos estos estudios de imagen, utilizando la mayoría de ellos la ultrasonografía intravascular, confirman la relación lineal existente entre la disminución del c-LDL y la reducción de la carga de aterosclerosis coronaria. De hecho, la evidencia actual muestra que el beneficio cardiovascular depende de la magnitud absoluta de la reducción del c-LDL, siempre que la terapia hipolipidemiante utilizada comporte un incremento directo o indirecto de la actividad del receptor LDL^{14,15}.

La seguridad de las concentraciones plasmáticas bajas o muy bajas de c-LDL viene avalada por las evidencias de diferentes situaciones clínicas. En primer lugar, la concentración media del c-LDL de la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos en España es de 35 mg/dl¹⁶. Además de

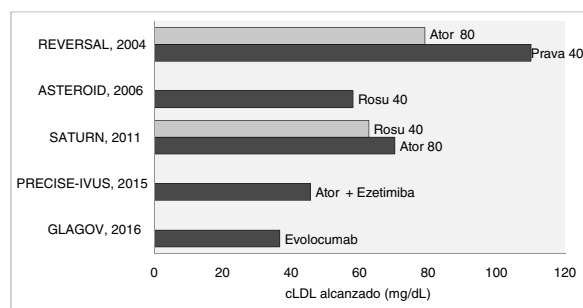


Figura 1 Concentraciones de c-LDL alcanzadas en los principales estudios de imagen para valorar la progresión/regresión de la enfermedad aterosclerosa.

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

este irrefutable testimonio fisiológico, cabe destacar que nuestros ancestros pertenecientes a sociedades primitivas fundamentalmente cazadoras-recolectoras mantenían unas concentraciones de c-LDL inferiores a los 50 mg/dl¹⁷.

Otro escenario clínico de enorme interés que aporta pruebas adicionales en términos de beneficios cardiovasculares y seguridad son las hipocolesterolemias genéticas. En este sentido, los individuos portadores de mutaciones genéticas que comportan un catabolismo acelerado de las partículas LDL, incluso aquellas que conducen a niveles muy bajos de c-LDL (< 25 mg/dl) están asintomáticos y presentan tasas muy bajas de enfermedad cardiovascular^{18,19}.

En los últimos años, los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que el beneficio cardiovascular de la exposición de por vida a bajos niveles de c-LDL es mayor que el observado con el tratamiento hipolipidemiante en los estudios de intervención farmacológica, ya que en estos últimos la edad de inicio del tratamiento acontece a partir de los 45-50 años. Por tanto, el concepto de c-LDL acumulado a lo largo de los años tiene todo su sentido y adquiere su máximo exponente en los estudios de aleatorización mendeliana¹⁵. Así mismo, no debemos olvidar que la aterosclerosis se inicia en fases relativamente tempranas de la vida, y por regla general las estrategias terapéuticas se instauran tardíamente. Diferentes estudios necrópsicos demuestran de forma fehaciente la presencia de lesiones coronarias ateromatosas en jóvenes víctimas traumáticas^{20,21}. Además, la disminución de episodios cardiovasculares en función de la reducción del c-LDL es inferior a la esperada a medida que se retrasa la edad de inicio de la intervención²².

De lo expuesto en este apartado podemos concluir que las evidencias procedentes de los estudios de intervención farmacológica y de aleatorización mendeliana confirman que las concentraciones bajas/muy bajas de c-LDL se acompañan de beneficios cardiovasculares, sin aumentar la aparición de efectos perjudiciales.

Riesgo residual dependiente del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

El concepto de riesgo residual se ha utilizado para explicar por qué los pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular mantienen un elevado riesgo de presentar nuevos episodios cardiovasculares, a pesar de un aceptable control de sus

factores de riesgo, y concretamente el c-LDL. Ello expresa que el riesgo vascular no se elimina en la magnitud que sería de desear, a pesar de los tratamientos óptimos. Este riesgo residual está directamente relacionado con las complicaciones macrovasculares y, en el caso de la diabetes, en la que el riesgo residual es especialmente relevante, también con las complicaciones microvasculares²³. En la figura 2 se muestran los diferentes componentes del riesgo residual.

Sin embargo, el principal motivo del elevado riesgo residual en la práctica clínica es la falta de consecución de los objetivos terapéuticos en c-LDL. Por tanto, para conseguir una prevención cardiovascular eficaz es fundamental alcanzar los objetivos terapéuticos en c-LDL²⁴, y además, cuanto antes mejor. De hecho, cuanto más se tarda en alcanzar dichos objetivos, mayor es el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares²⁵. Asimismo, se ha confirmado que disminuir la intensidad del tratamiento farmacológico hipolipidemiante reduciendo la dosis de la estatina, o cambiando a una estatina menos potente, o no empleando la terapia combinada hipolipidemiante cuando sea necesario, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares²⁶. Del mismo modo, está bien documentado que la suspensión de la medicación hipolipidemiante comporta un incremento de la mortalidad coronaria y de los episodios cardiovasculares^{27,28}.

A pesar de lo expuesto, diferentes estudios de control de factores de riesgo cardiovascular, tanto nacionales como europeos y americanos, han puesto de manifiesto que la tasa de consecución de los objetivos en c-LDL es subóptima, muy especialmente en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, como son los que tienen enfermedad cardiovascular establecida²⁹⁻³¹. Entre los diferentes motivos que podrían explicar este control insuficiente del colesterol cabe citar la infraestimación del riesgo cardiovascular, la posibilidad de efectos secundarios al tratamiento, el escaso uso de la terapia combinada hipolipidemiante y la falta de adherencia al tratamiento.

La guía conjunta de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society* sobre el control de la dislipidemia recomienda en prevención secundaria un objetivo de c-LDL < 55 mg/dl, o al menos una reducción del 50% cuando el c-LDL basal sin tratamiento se sitúa entre 70 y 135 mg/dl²⁴. Más recientemente, y fruto de los resultados del estudio IMPROVE-IT⁴, las recomendaciones de la *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology* consideran un grupo de riesgo extremo formado por pacientes con enfermedad cardiovascular progresiva, enfermedad cardiovascular establecida en pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica estadios 3 y 4 o hipercolesterolemia familiar, o enfermedad cardiovascular prematura para los que el objetivo terapéutico en c-LDL se fija por debajo de 55 mg/dl³².

En el estudio EUROASPIRE IV, en el que se incluyeron a pacientes con cardiopatía isquémica crónica de 24 países europeos, España entre ellos, se objetivó que, a pesar de que alrededor del 86% de los pacientes tomaba estatinas, solo el 20% alcanzó los objetivos recomendados de control de c-LDL³¹. Los recientes resultados del EUROASPIRE V³³ muestran una mejoría en el control del c-LDL en prevención secundaria, pasando del 20% al 32%. Esta mejoría también se ha observado en España; así, el estudio LIPICERES constató

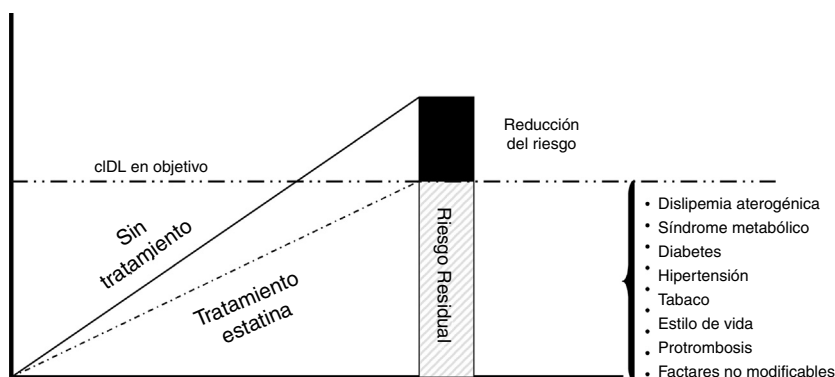


Figura 2 Representación esquemática del riesgo cardiovascular residual.
LDL: lipoproteínas de baja densidad.

que un 52% de los pacientes coronarios había alcanzado el objetivo de c-LDL < 70 mg/dl³⁴.

En la actualidad se dispone de fármacos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios, que permitirían el control adecuado del c-LDL en un elevado porcentaje de pacientes. En este sentido, una mayor utilización de la terapia combinada estatina y ezetimiba mejoraría los porcentajes de control de c-LDL con un excelente perfil de seguridad^{35,36}.

Tratamiento combinado en el tratamiento de la hipercolesterolemia

Para el tratamiento de la hipercolesterolemia grave o en los pacientes de alto riesgo cardiovascular en los que no se logran los objetivos terapéuticos con estatinas en monoterapia, la alternativa de primera elección es la combinación de una estatina de alta potencia con ezetimiba. En nuestro país están disponibles distintas presentaciones que asocian en un mismo comprimido o cápsula una estatina con ezetimiba. Así, han sido comercializadas las combinaciones de simvastatina a dosis de 20 o 40 mg, atorvastatina 20, 40 u 80 mg o rosuvastatina 5, 10 o 20 mg, con 10 mg de ezetimiba. En los pacientes en los que no pueda utilizarse la ezetimiba, las estatinas pueden asociarse con una dosis baja o media de resinas de intercambio, como la colestiramina o el colestipol³⁷. Una alternativa más reciente es la asociación de una estatina en monoterapia o asociada a ezetimiba, con un agente inhibidor de la proteína PCSK9 (iPCSK9). En la [tabla 1](#) se describen los porcentajes de descenso del c-LDL que pueden conseguirse mediante las estatinas, la ezetimiba y los iPCSK9³⁸. A continuación se describen los principales fármacos hipocolesterolemiantes, prestando especial atención a los aspectos relacionados con las combinaciones que se utilizan en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Estatinas

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más eficaces para disminuir el colesterol aterogénico y prevenir las enfermedades cardiovasculares. Estos fármacos disminuyen la conversión enzimática de la HMG-CoA a mevalonato, fenómeno limitante del ritmo de producción endógena de colesterol³⁹. Este efecto produce una depleción del

contenido intracelular de colesterol, un aumento de la expresión de receptores de las LDL y un incremento del aclaramiento plasmático de las LDL y de las partículas remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos. La mayoría del colesterol plasmático procede de la síntesis en el organismo y no de la dieta, por ello este mecanismo es tan eficiente. Actualmente existen 7 estatinas comercializadas en nuestro país que son la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina, la fluvastatina, la atorvastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina. Las estatinas producen un descenso del c-LDL dosis dependiente, que supera el 50% con las estatinas más potentes. El c-HDL aumenta, en general, entre un 5-15%, y los triglicéridos disminuyen de forma muy variable dependiendo del fenotipo de la dislipidemia y de la gravedad de la misma, en general entre un 10-40%⁴⁰. Las dosis diarias de lovastatina oscilan entre 20-80 mg, las de simvastatina entre 10-40 mg, las de pravastatina entre 10-40 mg, las de fluvastatina entre 20-80 mg, las de atorvastatina entre 10-80 mg, las de rosuvastatina de 5-40 mg y las de pitavastatina de 1-4 mg/día. Para seleccionar qué estatina y qué dosis vamos a emplear para tratar a un paciente determinado debemos considerar, en primer lugar, el porcentaje de descenso necesario para llegar al objetivo terapéutico del c-LDL. En la [tabla 2](#) se muestra el grado de descenso del c-LDL con las distintas opciones de tratamiento con estatinas en monoterapia o asociadas a ezetimiba⁴¹. En particular, en los pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular es preferible iniciar el tratamiento con la dosis adecuada para alcanzar el objetivo de c-LDL en un primer paso. Además, hay que considerar otros aspectos farmacológicos, relacionados con las interacciones y los efectos secundarios. Las estatinas que se metabolizan por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, lovastatina, simvastatina y atorvastatina, interactúan con los fármacos que inhiben o utilizan esta vía de eliminación. Entre ellos se encuentran los antifúngicos azólicos, los macrólidos, la ciclosporina, los bloqueadores de los canales del calcio y de los receptores 2 de histamina. La fluvastatina se metaboliza por la isoenzima 2C9 que interviene en la metabolización de un menor número de fármacos, y la pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina se metabolizan de forma principal por vías independientes del citocromo P450 3A4, por lo que tienen un menor potencial de efectos secundarios⁴². Las estatinas previenen las enfermedades cardiovasculares, tanto en la población general como en los pacientes isquémicos, y en pacientes con una amplia

Tabla 1 Disminución teórica del colesterol-LDL con estatinas, ezetimiba o inhibidores de PCSK9 en monoterapia o en combinación

Fármacos en monoterapia o en combinación	Reducción teórica del cLDL (%)
Estatina de intensidad baja	30
Estatina de intensidad moderada	40
Estatina de intensidad alta	50
Ezetimiba	20
Inhibidor de PCSK9	60
Estatina de intensidad baja + ezetimiba	44
Estatina de intensidad moderada + ezetimiba	52
Estatina de intensidad alta + ezetimiba	60
Estatina de intensidad baja + inhibidor de PCSK9	72
Estatina de intensidad moderada + inhibidor de PCSK9	76
Estatina de intensidad alta + inhibidor de PCSK9	80
Estatina de intensidad baja + ezetimiba + inhibidor de PCSK9	78
Estatina de intensidad moderada + ezetimiba + inhibidor de PCSK9	80
Estatina de intensidad alta + ezetimiba + inhibidor de PCSK9	84

Modificada de Masana et al.³⁸. El grado de intensidad de las estatinas se define de acuerdo con lo indicado en la tabla 2.

Tabla 2 Grados de intensidad del tratamiento para disminuir el c-LDL con estatinas en monoterapia o de la combinación de estatinas con ezetimiba (dosis diaria)

Baja intensidad	Moderada intensidad	Alta intensidad	Muy alta intensidad
↓ c-LDL < 30%	↓ c-LDL 30-49%	↓ c-LDL < 50-60%	↓ c-LDL > 60%
SMV 10 mg	ATV 10-20 mg	ATV 40-80 mg	ATV 40-80 mg + EZE 10 mg
PRV 10-20 mg	RSV 5-10 mg	RSV 20-40 mg	RSV 20-40 mg + EZE 10 mg
LOV 10-20 mg	SMV 20-40 mg	SMV 20-40 mg + EZE 10 mg	
FLU 40 mg	PRV 40 mg	PRV 40 mg + EZE 10 mg	
PTV 1 mg	LOV 40 mg	LOV 40 mg + EZE 10 mg	
EZE 10 mg	FLU XL 80 mg	FLU 80 mg + EZE 10 mg	
	PTV 2-4 mg	PTV 2-4 mg + EZE 10 mg	
	SMV 10 mg + EZE 10 mg	ATV 10-20 mg + EZE 10 mg	
	PRV 20 mg + EZE 10 mg		
	LOV 20 mg + EZE 10 mg	RSV 5-20 mg + EZE 10 mg	
	FLU 40 mg + EZE 10 mg		
	PTV 1 mg + EZE 10 mg		

ATV: atorvastatina; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; EZE: ezetimiba; FLU: fluvastatina; LOV: lovastatina; PRV: pravastatina; PTV: pitavastatina; RSV: rosuvastatina; SMV: simvastatina.

Modificada de Masana et al.⁴¹.

variedad de condiciones clínicas asociadas, como la diabetes, la insuficiencia renal, el trasplante de órganos y en los pacientes con distintos grados de hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular^{43,44}. La principal indicación de las estatinas es el tratamiento de la hipercolesterolemia, con el objetivo de disminuir el c-LDL y de la globalidad del colesterol aterogénico, el cual es representado por el c-no HDL

en los análisis clínicos. También son útiles en los pacientes con dislipidemia mixta, es decir, con un aumento del colesterol y los triglicéridos plasmáticos, ya que disminuyen ambos parámetros. De hecho, en las dislipidemias mixtas que cursan con concentraciones de triglicéridos inferiores a 500 mg/dl se recomienda iniciar el tratamiento con una estatina, ya que en estos casos el objetivo prioritario es controlar

el exceso de c-LDL y de c-no HDL³⁷. Las estatinas tienen un alto nivel de seguridad. Se trata de fármacos, en general, bien tolerados⁴⁵. Cuando se utilizan a dosis altas, entre un 1% y un 2% de los pacientes presentan un aumento moderado de las transaminasas, inferior a 3 veces el valor máximo del intervalo de referencia. Sin embargo, dicho aumento no se ha relacionado con un mecanismo de hepatotoxicidad, en muchos pacientes subyacen otras causas de aumento de transaminasas, sobre todo la esteatohepatitis⁴⁶, y en otros los niveles se normalizan a pesar del mantener el tratamiento. La miopatía es el efecto secundario más importante de las estatinas. En alrededor de un 10% de los pacientes pueden aparecer mialgias o debilidad muscular, con frecuencia sin aumentos de las enzimas musculares que pueden persistir largo tiempo si se mantiene el tratamiento, y que con frecuencia puede tener una base psicósomática⁴⁷. También se ha descrito un aumento de las enzimas musculares sin aparición de sintomatología. En los casos poco frecuentes de síntomas musculares y aumento de enzimas superior a 5 veces el límite máximo de referencia hay que interrumpir el tratamiento, ya que esta situación puede evolucionar a miopatías más graves y rhabdomiólisis⁴⁸. Esta complicación suele ocurrir en pacientes con factores predisponentes, como el uso de fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de estatinas por interacción con la isoenzima CYP3A4, el consumo excesivo de alcohol, el hipotiroidismo, la deficiencia de vitamina D, la insuficiencia renal, la fragilidad, la historia previa personal o familiar de intolerancia a las estatinas y determinados factores genéticos⁴⁹. Existen también casos que pueden considerarse raros, de pacientes tratados con estatinas que presentan síntomas miopáticos y elevación de las enzimas musculares que pueden persistir, e incluso progresar, a pesar de la retirada del fármaco. La biopsia muscular puede identificar una nueva y rara entidad denominada miopatía necrosante autoinmune por estatinas, que cursa con la presencia de anticuerpos anti-HMGCoA reductasa. Suele afectar a personas de edad media o avanzada y los síntomas pueden aparecer hasta 10 años después de haber iniciado las estatinas, o incluso tras haber interrumpido el tratamiento⁵⁰. Las estatinas se asocian a un aumento moderado del riesgo de diabetes⁵¹, que es mayor cuando se utilizan dosis altas de estatinas de alta potencia y en los pacientes con factores de riesgo de diabetes⁵², aunque se considera escaso que su repercusión es muy inferior al beneficio obtenido en prevención cardiovascular⁵³.

Ezetimiba

La ezetimiba es un fármaco perteneciente al grupo de las azetidionas que inhibe la absorción de colesterol en un 50% y también de esteroides vegetales. Ejerce su acción al nivel del borde en cepillo de las células de la mucosa del intestino delgado⁵⁴. Dicho efecto lo realiza a través de su acción sobre la proteína de Niemann-Pick C1-like 1 y de un complejo proteico heterogéneo que incluye la anexina 2 y la caveolina 1. Ezetimiba disminuye la absorción del colesterol de los alimentos y del contenido en la bilis. No interfiere la absorción de vitaminas liposolubles, triglicéridos, ácidos grasos ni hormonas esteroideas. Se metaboliza por vía hepática con la intervención de distintas uridín-difosfato-glucuronil transferasa hepáticas e

intestinales (UGT1A1, UGT1A2, UGTB27 y UGTB15), y no depende del citocromo P450 para su metabolización, por lo que tiene un escaso potencial de interacciones. De hecho, no interactúa con las estatinas, por lo que no es necesario ajustar las dosis cuando se asocian ambos fármacos⁵⁵. Tampoco interactúa con la digoxina, los cumarínicos, el etinilestradiol o los anticonceptivos trifásicos (levonorgestrel y etinilestradiol). La toma de ezetimiba con resinas disminuye su absorción, por lo que estas deberían tomarse 1 hora después o 4 horas antes de la toma de ezetimiba. La administración de ciclosporina aumenta la biodisponibilidad de ezetimiba cerca de 4 veces, mientras que dicha asociación incrementa en menor medida, pero de forma significativa, las concentraciones de ciclosporina, efecto que cabe tenerse en cuenta en los pacientes que siguen dicho tratamiento. En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/mn/1,73 m²) el área bajo la curva de la concentración de ezetimiba aumenta 1,5 veces, si bien en el estudio Sharp (*Heart and Renal Protection*) la combinación de simvastatina 20 mg/día al día con ezetimiba 10 mg/día en pacientes con insuficiencia renal, entre los cuales más de 1.500 tenían un filtrado glomerular < 30 ml/min/m², mostró un buen perfil de seguridad⁵⁶. Ezetimiba es un fármaco, en general, bien tolerado y la incidencia de efectos secundarios cuando se combina con estatinas es similar a la de la monoterapia con estos últimos fármacos⁵⁷. La ezetimiba, en monoterapia o asociada a colestiramina, está indicada en el tratamiento de la sitosterolemia, trastorno en el que se consiguen disminuciones de campesterol y sitosterol superiores al 50%⁵⁸. La ezetimiba incrementa el grado de descenso del c-LDL entre un 15 y un 30% sobre el conseguido con estatinas³⁷ y dobla en promedio la consecución de los objetivos terapéuticos del c-LDL⁵⁹. En el estudio de mayor magnitud realizado con la combinación de estatina y ezetimiba⁴, el estudio IMPROVE-IT, en el que se incluyeron 18.144 pacientes, el c-LDL disminuyó un promedio cercano al 24% al asociar ezetimiba a dosis de 10 mg/día a la simvastatina a dosis de 40 mg/día (citado más adelante). En el estudio EXPLORER⁶⁰, en el que se incluyeron casi 469 pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, se comparó el tratamiento con rosuvastatina, 40 mg/día en monoterapia, con la combinación de rosuvastatina, 40 mg/día y ezetimiba, 10 mg/día. La disminución del c-LDL fue mucho más marcada en el grupo de terapia combinada, alcanzando un 70% de reducción media, frente a un 57% en el brazo en monoterapia. También se observaron disminuciones superiores de colesterol total y de triglicéridos en el grupo de terapia combinada. En los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular el objetivo de c-LDL < 70 mg/dl se logró en el 80% de los pacientes con la combinación y en el 35% con la monoterapia. En los pacientes de alto riesgo el objetivo de c-LDL < 100 mg/dl lo alcanzaron el 94% y el 81% de los pacientes, respectivamente.

En el estudio *The Compare the Efficacy and Safety of a Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Monotherapy of Rosuvastatin in Hypercholesterolemia Patients* (I-ROSETTE) se analizó el efecto de añadir ezetimiba al tratamiento en curso con rosuvastatina en 6 esquemas terapéuticos (dosis diarias de 5, 10 y 20 mg de rosuvastatina en monoterapia vs. las mismas dosis de rosuvastatina asociadas a ezetimiba 10 mg). El porcentaje promedio de cambio del c-LDL en los grupos tratados

con rosuvastatina-ezetimiba fue de $-57,0\%$ ($2,1\%$) y en el grupo de rosuvastatina en monoterapia de $-44,4\%$ ($2,1\%$); ($p < 0,001$)⁶¹.

El tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba se ha asociado a efectos preventivos de la enfermedad cardiovascular de origen aterotrombótico en distintos ensayos clínicos. En el ensayo controlado aleatorizado PRECISE-IVUS se compararon los efectos de la combinación de ezetimiba y atorvastatina con la atorvastatina en monoterapia en pacientes japoneses que fueron sometidos a una intervención coronaria percutánea. La combinación condujo a unas concentraciones más bajas de c-LDL que la monoterapia con atorvastatina y una mayor incidencia de regresión de la arteriosclerosis (78% vs. 58% ; $p = 0,004$)⁶². En el mencionado estudio Sharp, el tratamiento durante un promedio de 4,9 años con la combinación de simvastatina y ezetimiba fue superior al placebo en la prevención de la enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio no mortal, muerte de causa cardiovascular, ictus no hemorrágico y cualquier proceso de revascularización)⁵⁶. En el estudio *The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study* ((SEAS), realizado con 1.873 pacientes con estenosis aórtica ligera-moderada asintomática que fueron tratados con simvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg al día o con placebo durante un periodo medio de 52 meses, se observó una menor incidencia de episodios isquémicos en los que recibieron tratamiento activo ($n = 148$) que en los que recibieron placebo ($n = 187$) (razón de riesgo 0,78; IC 95%: 0,63-0,97; $p = 0,02$), sobre todo por un menor número de pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a la cirugía de recambio valvular⁶³. En un análisis *post hoc* solo se observó una menor progresión de la estenosis aórtica en los pacientes con mayores concentraciones de c-LDL portadores de una estenosis aórtica ligera ($0,06$ m/s menos progresión al año en comparación con el placebo de la máxima velocidad del flujo de salida aórtico, IC 95%: 0,01-0,11; $p = 0,03$)⁶⁴. El ensayo clínico con la combinación de estatina y ezetimiba de mayor relevancia ha sido el IMPROVE-IT en el que se incluyeron 18.144 pacientes con síndrome coronario agudo que fueron tratados con simvastatina 40 mg/día asociada a ezetimiba 10 mg/día o placebo. El promedio de C-LDL durante el estudio fue de 1,8 mmol/l en el grupo de simvastatina y 1,4 mmol/l en el de simvastatina y ezetimiba. La incidencia de enfermedad cardiovascular, representada por la variable principal de valoración (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable que requiera hospitalización, revascularización coronaria ≥ 30 días después de la aleatorización) tras un tiempo medio de seguimiento de 7 años fue del 32,7% en el grupo de simvastatina-ezetimiba y del 34,7% en el grupo de simvastatina en monoterapia, con una reducción del riesgo absoluto del 2% (razón de riesgo 0,936; IC 95%: 0,89-0,99; $p = 0,016$). El ictus isquémico se redujo en un 21% ($p < 0,008$). No se observó disminución de la mortalidad por todas las causas o la de causa cardiovascular. La incidencia de efectos secundarios musculares, hepáticos y de cáncer fue similar en ambos grupos. El estudio IMPROVE-IT fue el primero que proporcionó información de alta calidad sobre la eficacia y seguridad de reducir las concentraciones de C-LDL hasta 1,4 mmol/l⁴. En un análisis posterior de los primeros episodios isquémicos, y también de los

episodios recurrentes que ocurrieron durante el seguimiento, se registraron 9.545 episodios (el 56% eran primeros episodios y el 44% eran recurrencias). La incidencia de este conjunto de episodios disminuyó un 9% con ezetimiba/simvastatina vs. placebo/simvastatina (tasa de incidencia: 0,91; IC 95%: 0,85 a 0,97; $p = 0,007$)⁶⁵. Un 27% ($n = 4.933$) de la población del estudio IMPROVE-IT era diabética, y en ella la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas disminuyó el c-LDL un 1,1 mmol/l adicional, en comparación con 0,6 mmol/l con monoterapia con estatinas, y el riesgo relativo fue un 14% menor, y un 5,5% menor en términos absolutos, mientras que en los no diabéticos la disminución del riesgo absoluto fue del 2%⁶⁶. Estos datos van de acuerdo con el concepto de que la ezetimiba tiene un efecto hipolipemiante más acusado en la población diabética⁶⁷, y el efecto preventivo frente a la enfermedad cardiovascular en esta población es proporcional a dicho efecto hipolipemiante.

En una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados la combinación de una dosis baja de estatina con ezetimiba no mostró efectos negativos sobre el metabolismo de la glucosa⁶⁸. Los síntomas musculares asociados a las estatinas son frecuentes y también dependientes de la dosis de estatina. La asociación de dosis bajas o medias de estatinas de alta potencia o de estatinas de potencia intermedia con ezetimiba permite lograr un mayor descenso del c-LDL y del colesterol aterogénico, con un menor riesgo de efectos secundarios que la monoterapia con dosis altas de estatinas²⁴. Un metaanálisis de 18 ensayos clínicos, que incluyó 14.497 pacientes, no mostró diferencias significativas en la aparición de efectos secundarios musculares, incluyendo las mialgias o el aumento de las CK, y hepáticos, entre el tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba en comparación con las estatinas en monoterapia⁶⁹. A modo de conclusión, la ezetimiba es el segundo paso terapéutico de elección cuando el objetivo de c-LDL no se alcanza con dosis altas de estatinas de alta potencia en monoterapia. En los pacientes intolerantes o con circunstancias que contraindican el uso de dosis altas de estatinas, la asociación con ezetimiba permite utilizar dosis menores o intermitentes de estatinas para lograr descensos muy acusados del c-LDL⁷⁰.

Resinas de intercambio aniónico

Las resinas son polímeros de alto peso molecular que actúan a nivel intestinal y carecen de efectos sistémicos. Al disminuir el reciclaje intestinal de ácidos biliares, las resinas dan lugar a un aumento de su síntesis a partir de colesterol y una activación de los receptores de las LDL mediada por el factor *Sterol Response Element Binding Protein-2*. Dicho factor también activa la enzima HMG-CoA reductasa y con ello la síntesis de colesterol. Las estatinas potencian el efecto hipocolesterolemizante de las resinas al inhibir dicha enzima^{71,72}. La colestiramina a dosis de 8 a 16 g/día disminuye el colesterol total y el c-LDL entre un 21% y 27% y un 26% y 31%, respectivamente⁷³. En los pacientes con hipertrigliceridemia el tratamiento con resinas puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de triglicéridos, por lo que no se aconsejan cuando la concentración basal de triglicéridos es > 400 mg/dl. La colestiramina ha mostrado un efecto preventivo frente a la enfermedad

cardiovascular. En el estudio de las clínicas de lípidos americanas la colestiramina disminuyó un 19% el riesgo coronario en hombres con hipercolesterolemia que no tenían antecedentes isquémicos⁷⁴. Distintos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que las resinas previenen la progresión y favorecen la regresión de la aterosclerosis coronaria⁷⁵. En un metaanálisis de 8 ensayos clínicos se observó que las resinas disminuyen un 30% la mortalidad de causa cardíaca⁷⁶.

La principal indicación de las resinas es su asociación con estatinas para potenciar su efecto reductor del c-LDL en los pacientes que requieren descensos muy acusados del colesterol, o en los que no se pueden usar dosis altas de estatinas. La asociación de una dosis de 4-8 g/día de colestiramina incrementa el descenso del c-LDL alrededor de un 20%, lo que equivalente a doblar 3 veces la dosis de estatina, por ejemplo a pasar de una dosis de 10 a 80 mg/día de atorvastatina⁷⁷. Las resinas tienen un moderado efecto antidiabético⁷⁸. La combinación de ezetimiba y resinas disminuye el c-LDL entre un 35% y un 40%. Al añadir ezetimiba a un tratamiento previo con resinas se logra un descenso adicional cercano al 20% y también una disminución de los triglicéridos de un 14%⁷⁹. La triple terapia con estatinas, resinas y ezetimiba es una alternativa a considerar para facilitar un control óptimo de la hipercolesterolemia. Así, se ha observado que en los pacientes con hipercolesterolemia familiar la asociación de rosuvastatina 20 mg/día, ezetimiba 10 mg/día y una resina (colestimide 3,6 g/día) disminuye el c-LDL un 66% y permite alcanzar el objetivo de c-LDL < 100 mg/dl en cerca de la mitad de los pacientes⁸⁰. La colestiramina es un fármaco adecuado para tratar la hipercolesterolemia en pacientes que no pueden utilizar las estatinas, entre ellos los pacientes con síntomas musculares o incremento de las CK por estatinas o con hepatopatía crónica. También, al igual que la ezetimiba, se utiliza asociada a dosis bajas o intermitentes de estatinas para evitar el uso de dosis altas de estatinas y así disminuir el riesgo de efectos indeseables o intolerancia a estos fármacos^{81,82}. Las resinas son útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia severa en los niños, particularmente en los afectos de hipercolesterolemia familiar heterocigótica, y son los únicos fármacos hipocolesterolemiantes que pueden utilizarse en mujeres que puedan iniciar una gestación⁸³. Cuando se utilizan a dosis altas y de forma prolongada las resinas pueden disminuir la absorción de ácido fólico, por lo que es aconsejable promover una dieta rica en esta vitamina, sobre todo vegetales de hoja verde, y monitorizar las concentraciones séricas de folatos cuando se usan en las mujeres que pueden iniciar una gestación. No se aconseja el uso de resinas durante el embarazo debido a la falta de ensayos clínicos en mujeres gestantes.

El principal efecto secundario de las resinas es el estreñimiento, pero su incidencia es escasa si se realiza un aporte de fibra y una hidratación adecuadas, y se evitan en las personas con tendencia al estreñimiento. Las resinas pueden interferir la absorción intestinal de otros fármacos, por lo que deben administrarse una hora después o 4 horas antes de la toma de estos.

La resincolestiramina y el colestipol se administran preferiblemente dentro de una hora de la ingesta de la primera comida del día, y puede disolverse en agua o en cualquier otro líquido. El tratamiento se inicia con dosis bajas, de uno o medio sobre de 4 g de colestiramina o 5 g de colestipol al

día, y si no se observa un efecto suficiente, la dosis puede aumentarse a 2 sobres al día.

Inhibidores de la proteína PCSK9

La proteína PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) se une al receptor LDL y provoca su degradación impidiendo su reciclaje. Ello determina una menor actividad de los receptores LDL y, por tanto, un menor catabolismo de estas partículas, lo que determina un aumento de las concentraciones de c-LDL⁸⁴. Las estatinas aumentan la expresión de PCSK9, probablemente como un mecanismo de retroalimentación que sigue al incremento de la expresión del receptor LDL inducido por estas, fenómeno que limita su eficacia. Existen distintos agentes dirigidos a inhibir la actividad PCSK9 (iPCSK9), oligonucleótidos antisentido, pequeñas moléculas de ARN interferidoras y anticuerpos monoclonales anti-PCSK9. Entre ellos, actualmente están disponibles los anticuerpos monoclonales, evolocumab y alirocumab. Un tercer agente de esta familia, el bococizumab, fue retirado por reducción de la eficacia hipolipidemiante debido a la aparición de anticuerpos neutralizantes⁸⁵. Estos agentes se administran por vía subcutánea cada 2-4 semanas. En los ensayos clínicos de fase II se ha demostrado que al añadirlos a un tratamiento con estatinas, asociadas o no a ezetimiba, se logran descensos adicionales del c-LDL superiores al 60%, lo que permite alcanzar los objetivos terapéuticos del c-LDL en la gran mayoría de los pacientes, incluyendo los de muy alto riesgo cardiovascular⁸⁶ y de los triglicéridos de un 25%, efecto este último proporcional al grado de hipertrigliceridemia⁸⁷. Los efectos secundarios son escasos y se limitan principalmente a molestias en el lugar de la inyección. La principal indicación de estos agentes es la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o las hipercolesterolemias severas en los pacientes de alto riesgo cardiovascular, en particular los que han padecido un episodio isquémico de origen aterotrombótico, cuando no se logran los objetivos terapéuticos con estatinas potentes a las dosis máximas toleradas, asociadas o no a ezetimiba⁸⁸.

Los iPCSK9 han sido estudiados en un amplio programa de ensayos clínicos de fases II y III que han incluido diferentes poblaciones, entre ellas pacientes isquémicos, con hipercolesterolemia familiar heterocigota u homocigota, con dislipidemia mixta e intolerantes a estatinas. Dicho efecto hipocolesterolemiantes se ha observado con independencia de que el paciente fuera tratado con estatinas de baja o alta potencia, a dosis altas o bajas y asociadas o no a ezetimiba⁸⁴. Así mismo, se han realizado 3 grandes ensayos clínicos de prevención cardiovascular con iPCSK9. El primero fue el estudio FOURIER⁵, en el que se incluyeron pacientes con ECV ateromatosa y factores de riesgo cardiovascular asociados, que mantenían un c-LDL > 70 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas de alta intensidad asociadas o no a ezetimiba. Los pacientes se aleatorizaron a evolocumab o placebo durante un tiempo promedio de 2,2 años. Un 9,8% de los pacientes tratados con evolocumab y un 11,3% de los tratados con placebo presentaron una recurrencia isquémica (muerte por ECV, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina de pecho o revascularización coronaria)

($p < 0,001$). Dicho efecto preventivo se observó con independencia de la intensidad de la estatina basal y del valor inicial del c-LDL⁸⁹. Cuanto más bajo era el c-LDL obtenido con el tratamiento, menor era la incidencia de ECV⁹⁰. En el ODYSSEY OUTCOMES⁶ se incluyeron pacientes que habían presentado un síndrome coronario agudo en los 12 meses previos a su inclusión y que mantenían un c-LDL > 70 mg/dl (o un c-no HDL > 100 mg/dl o una apolipoproteína B > 80 mg/dl), a pesar de un tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas asociadas o no a otros fármacos hipolipidémicos. Los pacientes fueron aleatorizados a aliocumab o placebo durante un tiempo promedio de 2,8 años. Un 9,5% de los pacientes tratados con aliocumab y un 11,1% de los tratados con placebo presentaron una recurrencia isquémica (muerte por ECV, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por angina de pecho) ($p < 0,0003$). El efecto de aliocumab fue más acusado en un subgrupo preespecificado con un c-LDL ≥ 100 mg/dl en comparación con los pacientes con un c-LDL menor (HR 0,76; IC 95%: 0,65-0,87). Así mismo, el tratamiento con aliocumab se asoció a una menor incidencia de muerte por cualquier causa que el placebo (3,5% vs. 4,1%; HR: 0,85, IC 95%: 0,73-0,98, $p = 0,026$)⁶. Un tercer estudio con bocicizumab, el estudio SPIRE⁸⁵, que fue interrumpido debido a una pérdida de eficacia hipolipidémica de este agente, mostró un beneficio cardiovascular consistente con los estudios previos.

Es destacable que los análisis de los niveles de colesterol durante el tratamiento de los estudios con estatinas en monoterapia o asociadas a ezetimiba y con iPCSK9 muestran un beneficio que continúa progresivamente para descensos del c-LDL de hasta al menos 30-40 mg/dl, sin que exista un nivel a partir del que desaparezca el efecto beneficioso o aumenten los efectos secundarios³. Sin embargo, las indicaciones de los iPCSK9 están condicionadas por su elevado coste. Por esta razón, y si bien desde el punto de vista estrictamente clínico parecería razonable tratar con iPCSK9 a todos los pacientes isquémicos que no alcancen el objetivo de c-LDL < 70 mg/dl con estatinas asociadas a ezetimiba, estos fármacos deben limitarse a los pacientes que por su mayor riesgo cardiovascular vayan a obtener un mayor beneficio clínico y a un coste que sea asequible para nuestro sistema sanitario⁸⁸.

En síntesis, en un elevado porcentaje de pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular la hipercolesterolemia es insuficientemente tratada y no se alcanzan los objetivos terapéuticos, a pesar de que disponemos de fármacos con un intenso efecto hipocolesterolemizante. La base de evidencias sobre el beneficio y la seguridad de lograr los objetivos de control del c-LDL en estos pacientes es muy amplia y va en aumento. Por ello, es necesario adecuar la intensidad de los tratamientos de la hipercolesterolemia al grado de riesgo vascular del paciente y al grado de descenso necesario para lograr los objetivos de c-LDL. En los pacientes en los que no se logran estos objetivos con estatinas de alta intensidad en monoterapia es necesaria la combinación con un segundo fármaco, en particular la ezetimiba, y en los pacientes que a pesar de dicha combinación no se logre un control adecuado hay que considerar los iPCSK9.

Conflicto de intereses

Juan Pedro-Botet ha recibido honorarios por conferencias o participación en comités científicos de Amgen, Astra-Zeneca, Esteve, Ferrer, MSD, Mylan, Rovi, Sanofi y Servier.

Xavier Pintó ha recibido honorarios por conferencias o participación en comités científicos de Amgen, Esteve, Ferrer, Mylan, Rubió, Sanofi y Servier.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Actualidad de la dislipemia aterogénica en 2018», que cuenta con el patrocinio de laboratorios Mylan.

Bibliografía

- 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.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-94.
- 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;12:292-9.
- 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.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al., FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
- Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol < 50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1666-75.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87.

12. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. PRECISE-IVUS investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:495-507.
13. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84.
14. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97.
15. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72.
16. García Díaz JD, Gaspar Blázquez MJ, Bienvenido Villalba M, Granizo Domínguez V, Jiménez Bustos JM. Relación del perfil lipoproteico en sangre de cordón con las variables obstétricas y antropométricas en los recién nacidos. Diferencias en función del sexo. *Clin Invest Arterioscl*. 2007;19:215-22.
17. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL: Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2142-6.
18. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:2144-53.
19. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta*. 2016;454:143-85.
20. Joseph A, Ackerman D, Talley JD, Johnstone J, Kupersmith J. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims-an autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:459-67.
21. Bertomeu A, García-Vidal O, Farré X, Galobart A, Vázquez M, Laguna JC, et al. Preclinical coronary atherosclerosis in a population with low incidence of myocardial infarction: Cross sectional autopsy study. *BMJ*. 2003;327:591-2.
22. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423.
23. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The residual risk reduction initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vas Dis Res*. 2008;5:319-35.
24. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>, pii: ehz455. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31504418.
25. Barrios V, Escobar C. Rosuvastatin and cardiovascular continuum when time is important. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1645-6.
26. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2011;152:56-60.
27. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: A nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2016;37:908-16.
28. 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.
29. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR, en nombre del Grupo de Investigadores EDICONDIS-ULISEA. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol therapeutic goal in lipid and vascular risk units of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Invest Arterioscler*. 2013;25:155-63.
30. Wong ND, Young D, Zhao Y, Nguyen H, Caballes J, Khan I, et al. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *J Clin Lipidol*. 2016;10:1109-18.
31. Kotseva K, Wood D, de Bacquer D, de Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-48.
32. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease-Executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23:479-97.
33. EAS2018 Late Breaking Clinical Trial: EUROASPIRE V. [Consultado 16 Sep 2019]. Disponible en: <https://www.eas-society.org/news/399857/EAS2018-Late-Breaking-Clinical-Trial-EUROASPIRE-V.htm>.
34. Gómez-Barrado JJ, Ortiz C, Gómez-Turégano M, Gómez-Turégano P, Garcipérez de Vargas FJ, Sánchez-Calderón P. Lipid control in patients with coronary artery disease in a healthcare area in Cáceres (Spain): LIPICERES study. *Clin Invest Arterioscler*. 2017;29:13-9.
35. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis*. 2014;237:829-37.
36. Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, Jansen J, Zoratti MJ, Davies G. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: A systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:487-509.
37. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2019;139:e1082-143.
38. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Maximum low-density lipoprotein cholesterol lowering capacity achievable with drug combinations. When 50 plus 20 equals 60. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:342-3.
39. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
40. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: A pooled analysis. *Clin Ther*. 2001;23:177-92.
41. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? *Atherosclerosis*. 2015;240:161-2.
42. Harrison TN, Hsu JY, Rosenson RS, Levitan EB, Muntner P, Cheetham TC, et al. Unmet patient need in statin intolerance: The clinical characteristics and management. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32:29-36.

43. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–90.
44. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med*. 2010;170:1024–31.
45. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al. Statin safety and associated adverse events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:e38–81.
46. Brea Á, Pintó X, Ascaso JF, Blasco M, Díaz Á, González-Santos P, et al. Grupo de trabajo sobre dislipemia aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Nonalcoholic fatty liver disease, association with cardiovascular disease and treatment. (I). Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:141–8.
47. Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the placebo effect. *Lancet*. 2017;389:2445–6.
48. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370:1781–90.
49. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2014;113:1765–71.
50. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez M.Á., et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14:215–24.
51. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735–42.
52. Zafir B, Jain M. Lipid-lowering therapies, glucose control and incident diabetes: Evidence, mechanisms and clinical implications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28:361–77.
53. Pintó X, Formiga F. Statins diabetes risk and the treatment of hypercholesterolemia in elderly people. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47:243–4.
54. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonos AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:467–94.
55. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:309–19.
56. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al., On behalf of the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181–92.
57. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: Insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc*. 2017;6, pii: e006901. doi: 10.1161/JAHA.117.006901. PubMed PMID: 29151034.
58. Salen G, Starc T, Sisk CM, Patel SB. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. *Gastroenterology*. 2006;130:1853–7.
59. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: Systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1191–210.
60. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER Study). *Am J Cardiol*. 2007;99:673–80.
61. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (ildong rosuvastatin & ezetimibe for hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther*. 2018;40:226–41.
62. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:495–507.
63. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–56.
64. Greve AM, Bang CN, Boman K, Egstrup K, Forman JL, Kesäniemi YA, et al. Effect modifications of lipid-lowering therapy on progression of aortic stenosis (from the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis [SEAS] study). *Am J Cardiol*. 2018;121:739–45.
65. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:353–61.
66. Bohula E, Giugliano R, Cannon C, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132:1224–33.
67. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, Rha SW, Hong SJ, Kwak CH, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther*. 2016;34:371–82.
68. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2018;60:229–39.
69. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2008;101:1606–13.
70. Lloyd-Jones D, Morris P, Ballantyne C, Birtcher K, Daly D Jr, DePalma S, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:92–125.
71. Insull W. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: A scientific review. *South Med J*. 2006;99:257–73.
72. Laguna JC. Farmacología clínica de las resinas de intercambio iónico. *Rev Clin Esp*. 2006;206 Suppl 4:2–6.
73. Staels B, Fonseca VA. Bile acids and metabolic regulation. *Diabetes Care*. 2009;32:S237–45.

74. De Oya M, Garcés C. El estudio de prevención primaria de la enfermedad coronaria de las clínicas de investigación de lípidos. *Rev Clin Esp.* 2006;Suppl 4:7-1035.
75. Guijarro C. Otros ensayos clínicos de prevención cardiovascular y de regresión de la arteriosclerosis con resinas. *Rev Clin Esp.* 2006;206 Suppl 4:11-5.
76. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: A systematic review. *Arch Intern Med.* 2005;165:725-30.
77. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med.* 1999;341:498-511.
78. Couture P, Lamarche B. Ezetimibe and bile acid sequestrants: impact on lipoprotein metabolism and beyond. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:227-32.
79. Agouridis AP, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Combinations of ezetimibe with nonstatin drug regimens affecting lipid metabolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:355-66.
80. Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, et al. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2012;109:364-9.
81. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2015-22.
82. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al., Writing Committee. 2016 ACC Expert Consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:92-125.
83. Ros E. Eficacia, seguridad e indicaciones de la colestiramina en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Rev Clin Esp.* 2006;Supl 4:27-30.
84. Patel RS, Scopelliti EM, Olugbile O. The Role of PCSK9 inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028018771670>, 1060028018771670.
85. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. SPIRE cardiovascular outcome investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527-39.
86. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012;126:2408-17.
87. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2012;367:1891-900.
88. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guijarro C, et al. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis on indications of inhibitors of PCSK9. *Clin Invest Arterioscler.* 2016;28:164-5.
89. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglu SL, Lewis BS, et al. Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: Secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1385-91.
90. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, de Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al., FOURIER investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: A prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017;390:1962-71.