



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

Nuevos tratamientos en la dislipemia

New treatments for dyslipidemia

Leopoldo Pérez de Isla^{a,b} y Pedro Valdivielso^{c,d,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, IDISSC, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

^d Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España



Aunque en los últimos decenios se han producido enormes avances en el conocimiento de la enfermedad vascular arteriosclerótica, y en los factores de riesgo que la aceleran, no deja de ser un hecho constatable que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo occidental, al igual que en nuestro país¹.

Si bien la arteriosclerosis es una enfermedad crónica asociada al envejecimiento, los distintos factores de riesgo aceleran su progresión²; es también, por tanto, una enfermedad multifactorial, y la mayoría de pacientes que la sufren tienen simultáneamente varios factores de riesgo clásicos, entre los que destaca la hipertensión, el hábito de fumar, la diabetes y la dislipemia. Está bien asentado que las partículas de LDL son un factor causal de arteriosclerosis³.

En los últimos 3 decenios, hemos podido asistir a un cúmulo de evidencias que apoyan el beneficio clínico de la intervención con fármacos sobre los niveles de colesterol⁴. Comenzando en los 80 con la colestiramina⁵, pasando por las estatinas⁶, la combinación de estatinas y ezetimiba⁷, y más recientemente los inhibidores de la proteína PCSK9^{8,9}. Todos ellos han mostrado mayor o menor grado de reducción de eventos isquémicos, en general en línea con su potencia reductora de colesterol LDL. En el mismo sentido, las guías

de práctica clínica recomiendan alcanzar cada vez niveles más bajos de cLDL al ser estos no solo beneficiosos si no también seguros¹⁰.

Pese a evidencias tan robustas, hay muchos pacientes inadecuadamente controlados en su colesterol, en especial aquellos que están caracterizados como de alto o muy alto riesgo^{11–13}. Las razones son múltiples y se relacionan tanto con el paciente (adherencia, cumplimiento, tolerancia), el médico (inercia, desconocimiento) como la administración (visados, limitaciones). Además, otro factor relevante es la diferente respuesta de cada paciente a la medicación hipolipemiente, la variabilidad individual¹⁴. Ello conlleva la necesidad, cada vez más creciente, de utilizar combinaciones terapéuticas^{15,16} y el hallazgo de nuevas dianas terapéuticas^{17–19}.

Por todo ello, es siempre una buena noticia la comercialización en nuestro país de un nuevo agente capaz de reducir los niveles de colesterol de LDL, como es el caso de bempedoico, el primero de su clase, que inhibe la ATP citrato liasa y, por ende, la síntesis de colesterol por los hepatocitos^{20,21}.

Este número especial de Clínica e Investigación en Arteriosclerosis va a revisar y actualizar toda la evidencia científica relacionada con el metabolismo lipoproteico, la dislipemia, el riesgo vascular y su estratificación, la intervención farmacológica sobre los lípidos, resaltando la necesidad de mejora en áreas no cubiertas o en la interrelación entre niveles asistenciales. Naturalmente, se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: valdivielso@uma.es (P. Valdivielso).

profundizará en el conocimiento de la eficacia y seguridad de los ensayos en fase II y fase III con ácido bempedoico.

Financiación

Este artículo ha sido financiado con una ayuda sin restricciones por Daiichi-Sankyo. El patrocinador no ha intervenido en la elaboración ni el contenido del mismo, que solo expresa la opinión de los autores.

Nota al suplemento

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

Bibliografía

- Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad [consultado 13 Dic 2020] Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2018/l0/&file=01001.px#!tabs-grafico>.
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: A convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009; <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- Juan PB, Climent E, Benaiges D. Hitos históricos en el tratamiento hipolipemiante antes de la era de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20:8–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(20\)30024-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30024-8).
- No authors listed. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA.* 1984;251:351–64, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1984.03340270029025>.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- 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; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>. NEJMoa1801174.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487320908698>.
- Ray K, Molemans B, Schoonen WM, Giovanna P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: The DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;18, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
- Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, Black DM, Stein EM, Corella D, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis.* 2001;158:183–93, [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(01\)00410-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(01)00410-5).
- Masana L, Plana N. Update of therapeutic planning tables oriented towards obtaining therapeutic objectives. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2019;31:271–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2019.04.005>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-020-01326-w>.
- Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Evincumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2031049>.
- Gaudet D, Karwowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurh E, Kingsbury J, Bartlett VJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J.* 2020;41:3936–45, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa689>.
- Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tarraf JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020;382:244–55, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1905239>.
- Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2020;14:649.e6–59.e6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009>.
- Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun.* 2016;7, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13457>.