

REVISIÓN

Niveles óptimos de colesterol en los pacientes con dislipemia. Revisión sistemática de la evidencia



C. Escobar^{a,*}, V. Barrios^b y L. Pérez de Isla^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Colesterol;
Estatina;
Ezetimiba;
Inhibidores PCSK9

KEYWORDS

Cholesterol;
Statin;
Ezetimibe;
PCSK9 inhibitors

Resumen La dislipidemia constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis. Diversos estudios han demostrado que el colesterol LDL, cuanto más bajo, mejor. Las evidencias actuales muestran que los objetivos de colesterol LDL recomendados por las guías de práctica clínica son beneficiosos y seguros, si bien existen datos consistentes que muestran que reducciones mayores podrían aportar beneficios cardiovasculares adicionales, sin un aumento en el riesgo de los efectos adversos. Desafortunadamente, el control de la dislipidemia es muy pobre en la actualidad. Si bien las estatinas son el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con dislipidemia, el arsenal terapéutico hipolipidemiante actual dispone de diferentes alternativas que reducen eficazmente el colesterol LDL y que, solas o en combinación, permitirían lograr los objetivos de control de colesterol LDL en la gran mayoría de los pacientes.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Optimal cholesterol levels in patients in real-life. A systematic review

Abstract Dyslipidaemia is one of the main risk factors for the development of atherosclerosis. Different studies have demonstrated that the lower the LDL cholesterol, the better. Current evidence shows that the LDL cholesterol targets recommended by the clinical practice guidelines are beneficial and safe. However, consistent data show that higher reductions might provide additional cardiovascular beneficial effects, without an increase in side effects. Unfortunately, the current control of dyslipidaemia is very poor. Although statins are the treatment of choice in the majority of patients with dyslipidaemia, the current therapeutic armamentarium has different alternatives that effectively reduce LDL cholesterol levels, and that alone, or in combination, help to achieve LDL cholesterol targets in the majority of patients.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: escobar_cervantes.carlos@hotmail.com (C. Escobar).

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en nuestro medio y el motivo que subyace en la mayoría de los casos¹ es la cardiopatía isquémica. La aterosclerosis constituye la base principal en la etiopatogenia de la cardiopatía isquémica y, en este contexto, el colesterol es el principal factor de riesgo cardiovascular². De hecho, en los últimos años se ha observado en nuestro medio un descenso de la mortalidad de cardiopatía isquémica ajustada por edad, entre otros motivos, por el mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, en particular la presión arterial y el colesterol³.

Hasta dónde bajar el colesterol LDL

A raíz de las evidencias provenientes de los ensayos clínicos (tabla 1)⁴⁻¹⁶, las guías europeas establecen claramente que el objetivo principal del paciente con dislipidemia es reducir el colesterol LDL hasta las metas recomendadas². Ahora bien, ¿en todos los pacientes el objetivo debería ser el mismo?; ¿existe un umbral de colesterol LDL por debajo del cual la reducción resulta excesiva y comienza a ser perjudicial?

Los diferentes ensayos clínicos realizados con hipolipemiantes, sobre todo con estatinas, han demostrado que reducir el colesterol LDL es beneficioso a la hora de disminuir el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares. Y esto ocurre tanto en prevención primaria como en secundaria. Lógicamente, cuanto mayor sea el riesgo del paciente y más elevado sea el colesterol LDL basal, el beneficio de la reducción del colesterol LDL en términos absolutos será mayor².

En el metaanálisis de Baigent et al. en el que se incluyó a 170.000 sujetos provenientes de 26 ensayos clínicos se objetivó que en los ensayos clínicos que comparaban el tratamiento intensivo con estatinas frente al tratamiento menos intensivo con estatinas, el tratamiento intensivo se asoció con una reducción al año del colesterol LDL de 0,51 mmol/L y esto, con una reducción del 15% (IC 95%: 11-18; $p < 0,0001$) en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, del 13% (IC 95%: 7-19; $p < 0,0001$) en la muerte por cardiopatía isquémica o infarto de miocardio no mortal, del 19% (IC 95%: 15-24; $p < 0,0001$) en la revascularización coronaria y del 16% (IC 95%: 5-26; $p = 0,005$) en el ictus isquémico. En términos relativos, las reducciones de riesgo fueron similares cuando se comparaban las estatinas en su conjunto con los grupos control. De forma global, por cada mmol/L (39 mg/dL) de descenso del colesterol LDL, se reducía el riesgo de eventos vasculares mayores en un 22% (IC 95%: 0,76-0,80; $p < 0,0001$), independientemente del tipo de paciente estudiado (tabla 2)¹⁷.

En un metaanálisis en el que se incluyeron 19 ensayos clínicos con 71.344 pacientes adultos sin enfermedad cardiovascular, el tratamiento con estatinas se asoció con un descenso en el riesgo de muerte por cualquier causa (RR: 0,86; IC 95%: 0,80-0,93), muerte de causa cardiovascular (RR: 0,69; IC 95%: 0,54-0,88), ictus (RR: 0,71; IC 95%: 0,62-0,82), infarto de miocardio (RR: 0,64; IC 95%: 0,57-0,71) y eventos cardiovasculares (RR: 0,70; IC 95%: 0,63-0,78). Si bien los beneficios relativos fueron consistentes en los diferentes subgrupos de pacientes, los beneficios absolutos fueron mayores en los subgrupos de mayor riesgo¹⁸.

En consecuencia, tanto en prevención primaria como en secundaria, la reducción del colesterol LDL con estatinas mejora el pronóstico cardiovascular.

Aunque en las polémicas guías americanas de dislipidemia de 2013 se suprimieron los objetivos de colesterol LDL y prácticamente se limitaba el tratamiento hipolipemiente al empleo de las estatinas, en la última actualización de estas guías, y como consecuencia de los nuevos datos publicados, se volvieron a establecer unos objetivos de colesterol LDL (con algunas diferencias con respecto a las guías europeas). Aunque las estatinas constituyen el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes, en determinados pacientes se pueden emplear otros tratamientos hipolipemiantes para reducir el colesterol LDL¹⁹. En la tabla 3 se resumen las recomendaciones sobre la estratificación de riesgo propuesta por las guías europeas de dislipidemia de 2016 y en la tabla 4 las recomendaciones realizadas por la Sociedad Europea de Cardiología y por el Colegio Americano de Cardiología de 2016 sobre los objetivos terapéuticos, de acuerdo con los diferentes grupos de riesgo^{2,20}.

No solo es importante alcanzar los objetivos de control de colesterol LDL sino mantener este control a lo largo del tiempo. En un estudio en el que se incluyó a 1.321 pacientes con síndrome coronario agudo tratados al alta con atorvastatina (80 mg/día), al 42% de los pacientes o se les redujo la dosis de atorvastatina o se les cambió a otra estatina menos potente, en los 12 meses siguientes, bien por efectos secundarios o bien por miedo a que se presentaran. Esto se asoció con un aumento del colesterol LDL y, consecuentemente, con un incremento en los eventos adversos clínicos mayores²¹.

Ahora bien, aunque las evidencias actuales apuntan claramente a que el colesterol LDL, cuanto más bajo, mejor, la realidad es que todavía no se conoce si hay un umbral por debajo del cual reducir excesivamente el colesterol LDL podría ser perjudicial^{22,23}. En el estudio JUPITER (rosuvastatina vs. placebo), aquellos pacientes que lograron un colesterol LDL < 50 mg/dL frente a aquellos que no lo lograron presentaron menos complicaciones cardiovasculares, sin un aumento en los efectos adversos²⁴. En el estudio IMPROVE-IT, los pacientes con la combinación ezetimiba y

Tabla 1 Efectos de la reducción de colesterol LDL sobre los eventos cardiovasculares

Ensayo clínico	Población	Tratamiento	Colesterol LDL basal→final	Resultados sobre variable principal
Prevención primaria				
<i>Estatinas</i>				
WOSCOPS ⁴	6.595 varones, entre 45 y 64 años, sin infarto de miocardio, con un colesterol total basal 272 ± 23 mg/dL. Seguimiento medio: 4,9 años	●Pravastatina (40 mg) ●Placebo	● 192 ± 17 mg/dL →reducción 26% ● 192 ± 17 mg/dL →reducción 0%	Reducción del 31% en los eventos coronarios (infarto de miocardio no mortal y muerte por cardiopatía isquémica)
ASCOT-LLA ⁵	De los 19.342 pacientes hipertensos de entre 40 y 79 años y al menos otros 3 factores de riesgo que fueron aleatorizados a uno de los 2 regímenes de tratamiento antihipertensivo del ASCOT-BPLA, 10.305 tenían un colesterol total $\leq 6,5$ mmol/L, que son los que fueron incluidos en ASCOT-LLA. Mediana de seguimiento: 3,3 años.	●Atorvastatina (10 mg) ●Placebo	● $3,4 \pm 0,7$ mmol/L → $2,3 \pm 0,7$ mmol/L (reducción 32%) ● $3,4 \pm 0,7$ mmol/L → $3,3 \pm 0,8$ mmol/L (reducción 4,9%)	Reducción del 36% en los eventos coronarios (infarto de miocardio no mortal y muerte por cardiopatía isquémica)
CARDS ⁶	2.838 pacientes de entre 40 y 75 años con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular previa y un colesterol LDL $\leq 4,14$ mmol/L. Mediana de seguimiento: 3,9 años	●Atorvastatina (10 mg) ●Placebo	● $3,04 \pm 0,72$ mmol/L → $2,11 \pm 0,7$ (reducción 30%) ● $3,02 \pm 0,70$ mmol/L → $3,12 \pm 0,80$ (aumento 3,3%)	Reducción del 37% en la aparición de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica aguda, revascularización coronaria o ictus)
JUPITER ⁷	17.802 sujetos aparentemente sanos, con un colesterol LDL < 130 mg/dL y una proteína C reactiva ultrasensible $\geq 2,0$ mg/dL. Mediana de seguimiento: 1,9 años	●Rosuvastatina (20 mg) ●Placebo	●108 mg/dL →55 mg/dL (reducción 49%) ●108 mg/dL →109 mg/dL (aumento 1%)	Reducción del 23% en el riesgo de infarto de miocardio, ictus, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable o muerte de causa cardiovascular
HOPE-3 ⁸	12.705 sujetos sin enfermedad cardiovascular y riesgo intermedio. Mediana de seguimiento 5,6 años	●Rosuvastatina (10 mg) ●Placebo	●Basal: $127,8 \pm 36,1$ mg/dL ●Diferencia entre ambos grupos al final del estudio: 34,6 mg/dL (26,5%)	Reducción del 24% en la variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal
Prevención secundaria				
<i>Estatinas</i>				
4S ⁹	4.444 pacientes con angina o infarto de miocardio previo y un colesterol sérico $5,5-8,0$ mmol/L. Mediana: 5,4 años	●Simvastatina ●Placebo	Reducción del colesterol LDL con simvastatina del 35%	Reducción de riesgo de muerte del 30 y del 42% en los eventos coronarios

Tabla 1 (continuación)

HPS ¹⁰	20.536 adultos del Reino Unido, de entre 40 y 80 años con enfermedad coronaria, otra enfermedad arterial oclusiva o diabetes. Periodo de seguimiento: 5 años	<ul style="list-style-type: none"> ● Simvastatina (40 mg) ● Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Basal: $3,4 \pm 0,8$ mmol/L ● Diferencia media durante el estudio $1,0 \pm 0,02$ mmol/L 	Reducción del 18% en las muertes de origen coronario
LIPID ¹¹	9.014 pacientes de entre 31 y 75 años con antecedentes de infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable y un colesterol total entre 155 y 271 mg/dL. Seguimiento medio: 6,1 años	<ul style="list-style-type: none"> ● Pravastatina (40 mg) ● Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Basal: 150 mg/dL ● Reducción del 25% entre ambos grupos de tratamiento durante el estudio 	Reducción de la muerte por cardiopatía isquémica del 24%
PROVE-IT ¹²	4.162 pacientes que habían sido hospitalizados en los 10 días previos por un síndrome coronario agudo. Media de seguimiento: 24 meses	<ul style="list-style-type: none"> ● Atorvastatina (80 mg) ● Pravastatina (40 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 106 mg/dL → 62 mg/dL (reducción 41%) ● 106 mg/dL → 95 mg/dL (reducción 10%) 	Reducción del 16% con atorvastatina en la variable combinada de muerte por cualquier causa, angina inestable documentada que requiera hospitalización, revascularización al menos 30 días después de la aleatorización e ictus
IDEAL ¹³	8.888 pacientes ≤ 80 años con antecedentes de infarto agudo de miocardio. Mediana de seguimiento: 4,8 años	<ul style="list-style-type: none"> ● Atorvastatina (80 mg) ● Simvastatina (20 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> ● $121,6 \pm 0,5$ mg/dL → $80,0 \pm 1,0$ mg/dL (reducción 34%) ● $121,4 \pm 0,5$ mg/dL → $99,8 \pm 0,9$ mg/dL (reducción 18%) 	Reducción del 11% con atorvastatina de los eventos coronarios mayores
TNT ¹⁴	10.001 pacientes con enfermedad coronaria clínicamente evidente y un colesterol LDL < 130 mg/dL. Mediana de seguimiento: 4,9 años	<ul style="list-style-type: none"> ● Atorvastatina (80 mg) ● Atorvastatina (10 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 97 ± 18 mg/dL → 77 mg/dL ● 98 ± 18 mg/dL → 101 mg/dL 	Reducción del 22% con 80 mg de atorvastatina en el riesgo de un evento cardiovascular mayor
IMPROVE IT ¹⁵	18.144 pacientes que habían sido hospitalizados por un síndrome coronario agudo en los 10 días previos y un colesterol LDL entre 50 y 100 mg/dL si recibían tratamiento hipolipidemiante o entre 50 y 125 mg/dL si no recibían tratamiento hipolipidemiante. Mediana de seguimiento: 6 años	<p><i>Ezetimiba</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Simvastatina (40 mg) + ezetimiba (10 mg) ● Simvastatina (40 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 93,8 mg/dL → 53,7 mg/dL (reducción 43%) ● 93,8 mg/dL → 69,5 mg/dL (reducción 26%) 	Reducción del 7% con la combinación en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización después del mes de la aleatorización o ictus no mortal

Tabla 1 (continuación)

<i>Inhibidores PCSK9</i>				
FOURIER ¹⁶	27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y un colesterol LDL \geq 70 mg/dL en tratamiento con estatinas. Mediana de seguimiento: 2,2 años	<ul style="list-style-type: none"> •Evolocumab (140 mg/2 semanas o 420 mg/mes) •Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> •Evolocumab: 92 mg/dL \rightarrow 30 mg/dL (reducción del 67%) •Diferencia con placebo: 50 mg/dL (54%) 	Reducción del 15% con evolocumab en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; FOURIER: Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; HOPE-3: Heart Outcomes Prevention Evaluation; HPS: Heart Protection Study; IDEAL: Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering; IMPROVE-IT: Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; JUPITER: Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy; TNT: Treating to New Targets; WOSCOPS: West of Scotland Prevention Study Group.

Fuente: Adaptado⁴⁻¹⁶.

Tabla 2 Reducción de eventos por cada descenso en 1 mmol/L (39 mg/dL) de colesterol LDL con el tratamiento hipolipidemiante

Variable	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%	p
Eventos vasculares mayores	0,78	0,76-0,80	<0,0001
Mortalidad por cualquier causa	0,90	0,87-0,93	<0,0001
Muerte por cardiopatía isquémica	0,80	0,74-0,87	<0,0001
Muerte por otras causas cardíacas	0,89	0,81-0,98	0,002
Muertes por ictus	0,96	0,84-1,09	0,5

Fuente: Adaptado¹⁷.

Tabla 3 Grupos de riesgo de acuerdo con las guías europeas de dislipidemia de 2016

Categorías de riesgo	Características
Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> •Enfermedad cardiovascular aterosclerótica (infarto de miocardio previo, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus/ataque isquémico transitorio, aneurisma aórtico o enfermedad arterial periférica) •Diabetes mellitus con daño en órgano diana como proteinuria o con un factor de riesgo mayor •Enfermedad renal crónica grave (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²). •SCORE \geq 10% a 10 años
Alto	<ul style="list-style-type: none"> •Factores de riesgo cardiovascular muy elevados •Resto de pacientes con diabetes mellitus (excepto jóvenes con diabetes tipo 1 sin factores de riesgo, que pueden tener un riesgo bajo o moderado) •Enfermedad renal crónica moderada (filtrado glomerular 30-59 ml/min/1,73 m²) •SCORE \geq 5% y < 10% a 10 años
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> •SCORE \geq 1% y < 5% a 10 años
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> •SCORE < 1% a 10 años

Fuente: Adaptado².

simvastatina presentaron un colesterol LDL final de 53,7 frente al 69,5 mg/dL en el grupo de monoterapia con simvastatina. Tras una mediana de seguimiento de 6 años, la terapia combinada se asoció con un descenso de los eventos cardiovasculares sin un aumento en el riesgo de efectos adversos¹⁵. Los inhibidores PCSK9 reducen de

manera muy importante el colesterol LDL, incluso más del 60% en algunos casos^{16,25,26}. En estos estudios, en el subgrupo de pacientes en los que se logró un colesterol LDL < 30 mg/dL, parece que no hubo un incremento el riesgo de efectos adversos. Sin embargo, hay que ser cautos, puesto que tanto el número de pacientes incluidos en estos

Tabla 4 Recomendaciones realizadas por las guías europeas y americanas de dislipidemia de 2016

Guías	Grupos de riesgo	Objetivo colesterol LDL
Guías europeas (ESC 2016)	<ul style="list-style-type: none"> ●Muy alto riesgo ●Alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> ●Se recomienda < 70 mg/dL o una reducción $\geq 50\%$ cuando el colesterol LDL basal sea 70-135 mg/dL ●Se recomienda < 100 mg/dL o una reducción $\geq 50\%$ cuando el colesterol LDL basal sea 100-200 mg/dL
Guías americanas (ACC/NLA 2016)	<ul style="list-style-type: none"> ●Riesgo bajo o moderado ●Pacientes ≥ 21 años con ECV ateroesclerótica sin comorbilidades^a ●Pacientes ≥ 21 años con ECV ateroesclerótica con comorbilidades^a ●Pacientes ≥ 21 años con ECV ateroesclerótica y un colesterol LDL basal ≥ 190 mg/dL de causa no secundaria ●Pacientes ≥ 21 años sin ECV ateroesclerótica y un colesterol LDL basal ≥ 190 mg/dL de causa no secundaria ●Pacientes entre 40 y 75 años sin ECV ateroesclerótica, con diabetes y un colesterol LDL 70-189 mg/dL ●Pacientes entre 40 y 75 años sin ECV ateroesclerótica o diabetes y un colesterol LDL 70-189 mg/dL y un riesgo a 10 años de ECV ateroesclerótica $\geq 7,5\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> ●Se debe considerar < 115 mg/dL ●Reducción $\geq 50\%$ colesterol LDL (considerar colesterol LDL < 100 mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatina ●Reducción $\geq 50\%$ colesterol LDL (considerar colesterol LDL < 70 mg/dL o colesterol no HDL < 100 mg/dL en diabéticos) con dosis máxima tolerada de estatina ●Reducción $\geq 50\%$ colesterol LDL (considerar colesterol LDL < 70 mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatina ●Reducción $\geq 50\%$ colesterol LDL (considerar colesterol LDL < 100 mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatina ●Reducción $\geq 50\%$ colesterol LDL (considerar colesterol LDL < 100 mg/dL o colesterol no HDL < 130 mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatina ●Reducción 30-49% colesterol LDL (considerar colesterol LDL < 100 mg/dL) con estatinas de intensidad moderada

ACC: American College of Cardiology; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC: European Society of Cardiology; NLA: National Lipid Association.

^a Comorbilidades: diabetes, evento cardiovascular ateroesclerótico agudo (<3 meses), ECV ateroesclerótica mientras se está en tratamiento con estatinas, un colesterol LDL basal ≥ 190 mg/dL no secundario a otras causas, pobre control de factores de riesgo CV, lipoproteína (a) elevada y enfermedad renal crónica.

Fuente: Adaptado^{2,20}.

subgrupos como el tiempo de seguimiento de estos pacientes fueron limitados. A la luz de estas evidencias, se puede afirmar que:

- El colesterol LDL, cuanto más bajo, mejor.
- Son seguros los objetivos actuales de control de colesterol LDL marcados por las guías de práctica clínica.
- Existen datos consistentes que muestran que reducir el colesterol LDL hasta 50 mg/dL aporta beneficios cardiovasculares adicionales, sin un aumento en el riesgo de efectos adversos.
- A la espera de tener más datos (más estudios y, sobre todo, un tiempo de seguimiento mayor), reducciones por debajo de 50 mg/dL de colesterol LDL se deberían reservar a pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, como aquellos que siguen teniendo eventos cardiovasculares a pesar del tratamiento con estatinas a las dosis máximas toleradas.
- Finalmente, estudios que han analizado el seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos iniciales con estatinas han demostrado 2 cosas: cuanto antes se trate al paciente y se logren los objetivos

de control, mejor, y que el tratamiento hipolipidemiante se debe mantener a largo plazo para mantener los beneficios cardiovasculares a lo largo del tiempo^{27,28}.

¿Solo con estatinas?

Las mayores evidencias acerca del beneficio pronóstico de reducir el colesterol LDL con el tratamiento hipolipidemiante provienen de los ensayos clínicos con las estatinas⁴⁻¹⁴. Por lo tanto, constituyen el tratamiento de elección para el manejo de la dislipidemia en la mayoría de los pacientes, como bien recomiendan las guías europeas y americanas^{2,20}. Sin embargo, existe un porcentaje significativo de pacientes que o bien no logran los objetivos de colesterol LDL solo con las estatinas, o bien en ellos las estatinas no se pueden emplear (intolerancia, etc.). Aunque se dispone de otras posibilidades terapéuticas, además de la dieta y el ejercicio físico^{2,29}, en los últimos años se han publicado 2 importantes ensayos clínicos (IMPROVE-IT, con ezetimiba y FOURIER, con evolocumab) que, por un lado, confirman la teoría lipídica de que el colesterol LDL cuanto más bajo, mejor y, por otro, que no solo con las estati-

Tabla 5 Control del colesterol LDL (<70 mg/dL) en prevención secundaria

Estudios	Proporción de pacientes con colesterol LDL < 70 mg/dL	Tratamientos
EUROASPIRE IV	Varones: 22% Mujeres: 17%	Estatinas: ●86% de los varones ●84% de las mujeres
Cordero et al.	2006: 9,5% 2014: 27,2%	Estatinas: ●2006: 69% ●2014: 96% Ezetimiba: ●2006: 2,3% ●2014: 13,3%

Fuente: Adaptado^{30,31}.

nas se obtienen beneficios pronósticos^{15,16}. En consecuencia, se dispone de 3 tratamientos (estatinas, ezetimiba e inhibidores PCSK9) que han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares al reducir el colesterol LDL. El empleo de cada uno de ellos, solos o en combinación, dependerá del tipo de paciente y de sus características clínicas^{2,20}.

Situación actual del control de la dislipidemia

En el estudio EUROASPIRE IV, realizado en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, el 86% de los varones y el 84% de las mujeres tomaban estatinas, y solo el 22% de los varones y el 17% de las mujeres lograron un colesterol LDL < 70 mg/dL³⁰. En España, en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, el control de colesterol LDL mejoró del 9,5% en 2006 al 27,2% en 2014. La prescripción de estatinas también aumentó del 69 al 96% (en la mayoría de los casos con estatinas de moderada a alta intensidad), así como la de ezetimiba (del 2,3 al 13,3%) (tabla 5)³¹. Otros estudios realizados en países de nuestro entorno muestran cifras similares tanto en prevención primaria como en secundaria^{32,33}.

Conclusiones

En todo paciente con dislipidemia es imprescindible estratificar adecuadamente el riesgo cardiovascular y, de esta forma, conocer cuál debe ser su objetivo de colesterol LDL. Es imprescindible lograr los objetivos de colesterol LDL para mejorar el pronóstico de los pacientes con dislipidemia. Incluso reducciones mayores a las recomendadas de colesterol LDL parecen ser beneficiosas y seguras. El tratamiento con mayores evidencias actualmente disponible en cuanto a beneficio pronóstico son las estatinas y, por lo tanto, constituyen el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en aquellos casos en los que no sea posible el empleo de las estatinas o en los que estas resulten insuficientes, existen otras alternativas terapéuticas que reducen el colesterol LDL y que también han demostrado ser beneficiosas. Por lo tanto, en la actualidad disponemos de un amplio abanico de tratamientos hipolipidémicos que son eficaces y que, solos o en combinación, van a permitir alcanzar los objetivos de control en la mayoría de los pacientes.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística. Causas de muerte [consultado 14 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
2. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
3. Ocaña-Riola R, Mayoral-Cortés JM, Fernández-Ajuria A, Sánchez-Cantalejo C, Martín-Olmedo P, Blanco-Reina E. Efectos de la edad, el periodo de defunción y la cohorte de nacimiento en la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón en el sur de España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:373–81.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al., West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301–7.
5. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–58.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685–96.
7. 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.
8. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021–31.
9. 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.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
11. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–57.

12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
13. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437–45.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al., Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. 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.
18. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: Evidence Report And Systematic Review For the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;316:2008–24.
19. Waite LH, Phan YL, Spinler SA. What's next for dyslipidemia management? The 2013 ACC/AHA Guidelines, the NLA recommendations, and beyond. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2016;56:284–92.
20. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, 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.
21. 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.
22. Soran H, Dent R, Durrington P. Evidence-based goals in LDL-C reduction. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:237–48.
23. Escobar C, Echarri R, Barrios V. Relative safety profiles of high dose statin regimens. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:525–33.
24. 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.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Open-label study of long-term evaluation against LDL cholesterol (OSLER) investigators et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–9.
26. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. ODYSSEY long-term investigators et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–99.
27. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2013–20.
28. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 2004;364:771–7.
29. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
30. 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.
31. Cordero A, Galve E, Bertomeu-Martínez V, Bueno H, Fácila L, Alegría E, et al. Tendencias en factores de riesgo y tratamientos de pacientes con cardiopatía isquémica estable atendidos en consultas de cardiología entre 2006 y 2014. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:401–7.
32. Mitchell S, Roso S, Samuel M, Pladevall-Vila M. Unmet need in the hyperlipidaemia population with high risk of cardiovascular disease: A targeted literature review of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:74.
33. Antón-García F, Correcher-Salvador E, Rodríguez-Lagos FA, González-Caminero S. Evaluación durante 6 años de la dislipidemia en un centro de salud. Importancia de las acciones de mejora. *Semergen*. 2014;40:241–6.