

RESUMEN DEL PANORAMA ACTUAL DE LAS TERAPIAS PARA EL CONTROL DEL c-LDL

Autor: Marcos García Aguado (Cardiología, Hospital U. Puerta de Hierro de Majadahonda)

Fecha de publicación: 15/03/2023

Patología: CI y factores de riesgo / Categoría: Actualización

Tiempo de lectura: 4 minutos



Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen enlaces a la evidencia científica en la que se sustenta.

Los niveles de c-LDL elevados son un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (CV). Es perentorio reducir sus niveles, sobre todo en pacientes con riesgo CV alto o muy alto, más aún en aquellos con enfermedad CV establecida.

La reducción de niveles de c-LDL disminuye la incidencia de enfermedad CV ([la primera causa de muerte en España](#)) y su morbilidad. Y no debemos discriminar a la población mayor, puesto que la reducción de c-LDL es también beneficiosa en [mayores de 75 años](#).

El manejo de la dislipemia ha ido cambiando en los últimos años, con objetivos cada vez más ambiciosos de c-LDL: < 55 mg/dl en el ámbito de la prevención secundaria (*pacientes de muy alto riesgo cardiovascular*) e incluso < 40 mg/dl en pacientes de riesgo extremo también en prevención secundaria (*aunque sin evidencia científica relevante, siendo una recomendación basada en consenso de expertos*).

En el ámbito de la prevención secundaria se propone un tratamiento [combo desde el inicio](#), con estatinas super potentes y ezetimiba, con intención de alcanzar de forma rápida los objetivos de c-LDL. Además, en aquellos con riesgo CV extremo se propone la [triple terapia](#) desde el inicio (*estatina super potente, ezetimiba y los inhibidores de PCSK-9*).

Estas recomendaciones se apoyan en la total vigencia de la teoría lipídica, y en la evidencia más reciente que contradice la existencia de una curva en J para el c-LDL, con cada vez [más estudios](#) que apoyan la seguridad de niveles muy bajos.

A lo largo de la historia, los hitos más importantes para el tratamiento de c-LDL han sido:

- En la década de los 90 del siglo pasado, los [estudios de estatinas](#) demostraron la reducción de la morbimortalidad CV y cambiaron el conocimiento: reducir el c-LDL disminuía la enfermedad aterosclerótica.
- En el año 2014 la consolidación de la teoría lipídica con el estudio [IMPROVE-IT](#) demostró la reducción de eventos CV con un fármaco hipolipemiante distinto a las estatinas (**ezetimiba**). Además, se confirmó la seguridad de niveles más bajos de c-LDL (ya se hablaba de niveles de c-LDL de 50 mg/dl con tranquilidad).
- Los estudios FOURIER con [evolocumab](#) y ODYSSEY-OUTCOMES con **alirocumab** confirmaron aún más la teoría lipídica, con dos fármacos con mecanismo de acción distinto (*inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9*), que reducían los niveles de c-LDL, alcanzando niveles muy bajos, y demostrando seguridad y reducción de morbimortalidad CV.
- Este año 2023 se presentó el estudio [CLEAR OUTCOMES](#) con el **ácido bempedoico** (*que inhibe la APT citrato liasa a nivel hepático*), que ha demostrado una reducción de la morbimortalidad CV a expensas del infarto de miocardio y de la revascularización coronaria, en pacientes con intolerancia a las estatinas, en monoterapia. El end point combinado se redujo un 13%.

Pero aún hay temas importantes para tener en cuenta en el ámbito del c-LDL:

- **Inclisirán**: fármaco biológico que actúa reduciendo la producción de la proteína PCSK-9, y que ha demostrado una potente caída de los niveles de c-LDL. Entre sus ventajas, además de la potencia y seguridad, se encuentran los grandes intervalos de tiempo entre dosis (*fármaco inyectado*). Estamos a la espera de datos de morbimortalidad CV.
- **Evinacumab**: anticuerpo monoclonal humano recombinante intravenoso mensual que bloquea la angiopoyetina ANGPTL3, un inhibidor de la lipoproteína lipasa y de la lipasa endotelial, consiguiendo una reducción potente de los niveles de c-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (*estudio Eclipse*). Por tanto, tenemos un nuevo mecanismo de acción, que no actúa en los receptores de c-LDL, sin datos aún de morbimortalidad CV. En cambio, el **Vupanorsen** (*oligonucleótido antisentido dirigido al ARN mensajero de la ANGPTL3*) fracasó por problemas de seguridad y por no alcanzar una reducción de colesterol que pudiera tener significación a nivel de eventos CV.
- Se ha presentado en el congreso mundial de Cardiología celebrado en **EE.UU** este 2023, un [estudio](#) con 381 pacientes adultos con mediana de edad de 62 años en el que se probaba la potencia y seguridad de un inhibidor de PCSK-9 de administración oral en vez de inyectado (*el **alirocumab** y el **evolocumab** son los inhibidores de*

PCSK-9 actualmente disponibles, son inyectables y fármacos biológicos). No es el primer caso de un grupo farmacológico que presenta la vía oral de administración como alternativa a la inyectada [previamente existente](#). El estudio con el fármaco oral **MK-0616** demostró una reducción potente de c-LDL frente a placebo del 60,9% y fue consistente en todos los subgrupos estudiados, con reducción también de ApoB y colesterol no HDL. El fármaco fue bien tolerado sin mayor incidencia de efectos adversos en comparación con placebo. Ahora se plantea un estudio en fase 3 para evaluar el fármaco. Pero ¿Cómo justifican los investigadores la aparición de un inhibidor PCSK-9 oral, existiendo ya la formulación inyectable? Esperan un coste menor y permitir así un acceso mayor a la población, además de permitir resolver el problema relacionado con la adherencia que se presenta en pacientes que no desean fármacos inyectables.

Pero se buscan más objetivos, como la reducción del riesgo residual, algo que plantea el **ácido etil icosapentaenoico**, que en el estudio [REDUCE-IT](#) demostró una reducción de morbimortalidad CV en el ámbito de la prevención primaria (*en pacientes con diabetes mellitus y algún factor de riesgo CV añadido*) y en el ámbito de la prevención secundaria, en pacientes que estaban en tratamiento con estatinas y presentaban niveles de TG en ayunas de 135-499 mg/dl, aunque el estudio no [está exento de polémica](#).

En investigación se encuentra también la [lipoproteína \(a\)](#), tanto su papel en el riesgo cardiovascular futuro y riesgo de desarrollo de estenosis aórtica, como en la búsqueda de terapias enfocadas a su reducción que se asocien a una disminución significativa del riesgo CV.

SITUACIÓN ACTUAL TERAPIAS EN DISLIPEMIAS

PREVENCIÓN SECUNDARIA LDL ≥ 55 mg/dl

	ESTATINAS	EZETIMIBA	ÁCIDO BEMPEDOICO	Inh. PCSK9	INCLISIRAN	Ac. EICOSOPENTANOICO
Vía administración	Oral	Oral	Oral	Inyectado subcutáneo (en investigación fase 2 el oral)	Inyectado subcutáneo	Oral
Mec. Acción	Inhibición Hidroximetil-Gutaril- CoA Reductasa	Inhibición transportador de intestinal niemann-pick C1 like 1	Inhibición Adenosina trifostado-citrato liasa	Anticuerpos monoclonales que se una a la PCSK-9* para su inhibición	siRNA de interferencia de pequeño tamaño que reduce la síntesis de PCSK-9	Ácido Omega 3 (no reduce c-LDL)
¿Reduce morbimortalidad?	✓ CCT metaanálisis	✓ IMPROVE-IT	✓ CLEAR OUTCOMES	✓ FOURIER / ODYSSEY-OUTCOMES	⚙️ PENDIENTES RESULTADOS ESTUDIO ORION -4	✓ REDUCE-IT
Comentario	Problema: efectos secundarios (muchos efecto nocebo)	Con estatina reduce el c-LDL 15-20% más	Redujo morbimortalidad en monoterapia en intolerantes estatinas	Gran potencia. Uso hospitalario (quincenal o mensual)	Gran potencia. Semestral en dosificación crónica	Estudio con polémica en brazo control. SI TG > 150 mg/dl. Es para reducción riesgo CV

Ilustración 1. Resumen de las terapias actuales y que están por venir en el manejo de la dislipemia. CARPRIMARIA.

REFERENCIAS

[J AM Coll Cardiol. 2023. Feb 16](#)