VOLUMEN 33 • Nº 7 • 2025

iNFAC
FARMAKOTERAPIA INFORMAZIOA
INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

NUEVOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES: ácido bempedoico, icosapento de etilo, inclisirán...

SUMARIO

- INTRODUCCIÓN
- NIVEL DE COLESTEROL ¿CUÁNTO MÁS BAJO MEJOR?
- ÁCIDO BEMPEDOICO
- ICOSAPENTO DE ETILO
- INHIBIDORES DE LA PCSK9 (I-PCSK9)
- INCLISIRÁN
- OTROS: LOMITAPIDA, EVINACUMAB, VOLANESORSEN

Osakidetza

EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las causas principales de morbilidad y constituyen la primera causa de muerte en España[1]. En el año 2023, en la CAV las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad en mujeres (26,3%) y la segunda entre los hombres (24,4%), por detrás del cáncer. Si se detallan las causas, en las mujeres el 6,5% fue debida a la enfermedad cerebrovascular y el 4,9% a la insuficiencia cardiaca y en los hombres el 6,9% a cardiopatía isquémica y el 5% a enfermedades cerebrovasculares[2].

La base patogénica común a la mayoría de las ECV es la arterioesclerosis, en cuya génesis están implicados diversos factores de riesgo cardiovascular (RCV) modificables, principalmente la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el tabaquismo y las dislipemias. Dentro de estas últimas, las más frecuentes son las hiperlipemias donde destaca, por su prevalencia, la hipercolesterolemia. El riesgo que confiere la hiperlipemia va a depender de la coexistencia de diferentes factores de RCV[3]. Por ello, es necesario abordar de forma integral los factores de riesgo de padecer una ECV, ya que tratar con fármacos la hipercolesterolemia de forma aislada puede no aportar ningún beneficio y, por el contrario, provocar efectos adversos[4]. Además, hay que tener en cuenta que los determinantes sociales de la salud tienen un impacto significativo en el riesgo y los resultados de la ECV, especialmente en comunidades marginadas[5].

Las modificaciones en el estilo de vida son una de las estrategias más importantes para intentar reducir la incidencia de las ECV en pacientes con hipercolesterolemia, ya que influyen sobre otros factores de RCV y constituyen la primera línea de tratamiento[3].

En caso de requerir tratamiento farmacológico, las estatinas son los fármacos de elección. Aunque son fármacos seguros, algunas personas no los toleran y pueden requerir una modificación en su tratamiento (suspensión, disminución de dosis o cambio de estatina)[6].

Por otra parte, muchos pacientes no alcanzan el nivel objetivo de c-LDL a pesar del tratamiento con las dosis máximas recomendadas de estatinas[6]. En estos casos, las guías de práctica clínica (GPC)[7-9] recomiendan añadir ezetimiba aunque su beneficio sobre eventos cardiovasculares (CV) es modesto (reducción del riesgo relativo del 6%, HR 0,94 (IC: 0,89-0,99)) y se ha obtenido fundamentalmente en población muy seleccionada (prevención secundaria en pacientes con síndrome coronario agudo y criterios de inclusión y exclusión muy estrictos)[6,10]. Antes de cualquier intensificación del tratamiento es necesario revaluar la adherencia al tratamiento farmacológico y a los cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio)[7,8].

Además, en los últimos años, se han comercializado otros medicamentos hipolipemiantes como los inhibidores de la PCSK9 (i-PCSK9) (evolocumab y alirocumab), el ácido bempedoico (solo o asociado a ezetimiba), el icosapento de etilo y el inclisirán. El objetivo de este INFAC es resumir la evidencia sobre la eficacia, la seguridad y el lugar en la terapéutica de estos nuevos hipolipemiantes. Se añade también información útil sobre otros medicamentos indicados en atención hospitalaria en hipercolesterolemia familiar homocigótica (evinacumab y lomitapida) y síndrome de quilomicronemia familiar (volanesorsén).

NIVEL DE COLESTEROL ¿CUANTO MÁS BAJO MEJOR?

La relación entre la fisiopatología de la formación de la placa de colesterol y los niveles séricos elevados de c-LDL se conoce desde hace tiempo. Sin embargo, la reducción óptima de los niveles de colesterol a partir de la cual se obtiene un beneficio relevante sigue siendo objeto de debate[11].

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Arterioesclerosis de 2019[8] y la de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) de 2018[7] disminuyeron aún más los objetivos de c-LDL a conseguir para cada nivel de RCV sustentándose en el principio de "colesterol, cuanto más bajo mejor" (*lower is better*). Las recomendaciones del International Lipid Expert Panel de 2024[12] van en la misma línea ya que promueven además el slogan "cuanto antes mejor" (*the earlier the better*) allanando el camino para la intensificación de los tratamientos hipolipemiantes.

El principio de "colesterol, cuanto más bajo mejor" proviene de un documento de consenso sobre causalidad del c-LDL en la ECV aterosclerótica realizado por un panel de expertos, con las limitaciones que ello conlleva, y se basan en los sucesivos metaanálisis (MA) del '*Cholesterol Treatment Trialists´ Collaboration*. Según estos MA, la reducción relativa del RCV es proporcional a la reducción absoluta de c-LDL, sin evidencia de que un límite inferior de c-LDL sea perjudicial: por cada 1 mmol/L (38,7 mg/dl) de reducción de c-LDL se reduce el riesgo relativo de eventos CV en un 21% ("hipótesis lineal"). Esta reducción del riesgo es similar en las distintas franjas de riesgo basal, incluyendo a pacientes de bajo riesgo[13].

A pesar de que las citadas guías asumen esta "hipótesis lineal" proponiendo objetivos de c-LDL cada vez más bajos, la correlación entre los niveles de c-LDL y la reducción de la mortalidad y morbilidad CV no está tan clara.

Una revisión sistemática de 35 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizada para analizar la reducción de eventos CV en los ensayos en función de si se conseguían o no los objetivos propuestos por la Guía AHA/ACC 2018 (reducciones del c-LDL del 30% en pacientes con riego moderado y 50% en pacientes de alto riesgo), obtuvo resultados discordantes. De los 13 ECA en los que se consigue la reducción de c-LDL deseada sólo en uno de ellos se observa disminución de la mortalidad, y en 5 se disminuyen los eventos CV. Por otra parte, de los 22 ECA que no lograron las cifras objetivo de c-LDL, en 4 se observó una reducción de la mortalidad y en 14 una reducción de los eventos CV. Los autores concluyeron que alcanzar estos niveles objetivo de colesterol no supuso ningún beneficio adicional en la reducción de la morbimortalidad[14].

En 2023 se publicó otra revisión sistemática y MA de 60 ensayos cuyo objetivo era determinar si se producía una variación en la mortalidad por todas las causas o en la mortalidad CV en función de la magnitud de la reducción del c-LDL con estatinas, ezetimiba o i-PCSK9. Se observó que, reducciones del c-LDL de más del 50% no se asociaban con mayores reducciones de la mortalidad por todas las causas y de la mortalidad CV. Sin embargo, sí se observó una reducción del riesgo de infarto de miocardio (IM) aunque con un NNT muy elevado, NNT= 363[15].

En los ensayos clínicos con i-PCSK9, las importantes reducciones de niveles de c-LDL alcanzadas no van acompañadas de reducciones proporcionales de eventos CV. En los estudios FOURIER[16] y ODYSSEY OUTCOMES[17] las disminuciones de c-LDL estuvieron en el rango de 46 - 58 mg/dl mientras que las reducciones relativas del RCV fueron inferiores al 15%, lejos del 30% o más previsto en la hipótesis lineal, con nulo o poco efecto sobre la mortalidad. Además, un reanálisis de los datos de mortalidad CV del ensayo FOURIER ha puesto de manifiesto inconsistencias entre la información obtenida en el mismo y los datos publicados. Al revisar esos datos de mortalidad se ha observado un incremento no estadísticamente significativo de las muertes de origen CV en el grupo del evolocumab respecto al placebo. Por lo que parece que los beneficios CV serían todavía menores que los publicados en el estudio FOURIER[18].

De la misma manera, el inclisirán[19], el evinacumab[20] y la lomitapida[21] reducen el c-LDL en cifras cercanas al 40-50%, pero no han demostrado por el momento reducir la morbimortalidad CV en ensayos. Por otra parte, en el ensayo del ácido bempedoico CLEAR OUTCOMES[22] se obtuvieron menores reducciones de c-LDL, que han mostrado diferencias estadísticamente significativas en variables de morbimortalidad, aunque su beneficio clínico es modesto.

El objetivo principal del tratamiento hipolipemiante es prevenir la mortalidad y morbilidad CV. Hasta el momento en los ensayos clínicos no se han demostrado grandes reducciones de la morbimortalidad ni siquiera con los fármacos que logran grandes reducciones de c-LDL. En aquellos medicamentos con ensayos de morbimortalidad en marcha, como el inclisirán, habrá que esperar a la finalización de los mismos para conocer su beneficio.

ÁCIDO BEMPEDOICO (Nilemdo®, Nustendi® con ezetimiba)[23]

El ácido bempedoico es un profármaco administrado por vía oral, inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa, que reduce el c-LDL mediante la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado.

Se han comercializado dos presentaciones (como monofármaco y en combinación con ezetimiba) y ambas están financiadas con visado en las indicaciones de: pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe)(*) o pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA)(**), en ambos casos no controlados con la dosis máxima de estatina + ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.

(*) Informe de prescripción y diagnóstico por especialista en endocrinología y medicina interna.
(**) Informe de prescripción y diagnóstico por especialista que trata la patología para la que se prescribe.

EFICACIA

Para su autorización se presentaron cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, que mostraron una reducción, estadísticamente significativa, del c-LDL a las 12 semanas de alrededor del 20%.

Posteriormente, se realizó un estudio (CLEAR OUTCOMES)[22] con el objetivo de valorar la reducción de eventos CV del ácido bempedoico frente a placebo, ambos añadidos al tratamiento de base, en pacientes into-

lerantes a estatinas (el 22% de los pacientes tomaba estatinas a dosis muy bajas). En este estudio, el ácido bempedoico mostró frente a placebo una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 1,57% (IC95%: 0,47% a 2,07%) en la variable principal compuesta MACE-4 (muerte CV, IM no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria). El NNT para evitar un evento CV mayor añadiendo ácido bempedoico al tratamiento fue de 64 pacientes (IC95%: 38 a 211) a los 3,5 años. No redujo la mortalidad CV, la mortalidad total, ni la incidencia de ictus, fatal o no fatal (ver tabla 1 de ECA).

Se incluyeron pacientes en prevención primaria y secundaria, a los que se les permitió tomar otros hipolipemiantes y hubo un alto porcentaje de abandonos. Esto dificulta mucho la interpretación de sus resultados. Además, en el análisis de subgrupos solo se observó efecto en prevención primaria (no en secundaria) y en los pacientes que no tomaban estatina o ezetimiba frente a los que sí la tomaban.

SEGURIDAD

Los efectos secundarios del ácido bempedoico notificados con mayor frecuencia en los ensayos incluyen hiperuricemia (3,8%), dolor en extremidades (3,1%) y anemia (2,5%). Interacciona con las estatinas aumentando los niveles plasmáticos de éstas. Se debe limitar la dosis máxima de simvastatina en tratamientos combinados. Está contraindicado el uso concomitante de simvastatina >40 mg al día[24].

Se deben realizar pruebas de la función hepática al iniciar el tratamiento y suspenderlo si se observa un aumento persistente de transaminasas >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). Se debe suspender en caso de miopatía por un nivel de CPK >10 veces por encima del LSN (también cualquier estatina que el paciente esté tomando concomitantemente) y en caso de hiperuricemia acompañada de síntomas de gota[24].

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El ácido bempedoico ha demostrado en un estudio[22] un efecto modesto en la reducción del c-LDL y en la reducción de morbilidad CV en pacientes de alto RCV sin tratamiento con estatinas o con dosis muy bajas de éstas. No ha demostrado efectos en la mortalidad CV, total, ni en la reducción de ictus. Además, algunos resultados observados en los subgrupos ponen en duda la validez interna del estudio.

El beneficio clínico de añadir ácido bempedoico al tratamiento con estatinas a dosis estándar no se ha estudiado. La falta de estudios comparativos con otros hipolipemiantes, así como la incertidumbre que generan los datos disponibles, hacen difícil posicionar este fármaco en la práctica clínica.

Podría ser razonable añadirlo en pacientes intolerantes a estatinas tras tratamiento con ezetimiba antes de prescribir un i-PCSK9[25].

ICOSAPENTO DE ETILO (Vazkepa®)[26]

El icosapento de etilo es un ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico, de administración por vía oral que reduce la síntesis y/o secreción hepática de triglicéridos (TG) y aumenta su depuración desde las partículas VLDL circulantes.

Está financiado con visado sólo para pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad arteriosclerótica y con un riesgo alto de eventos CV, con tratamiento optimizado y valores de c-LDL de entre > 40 mg/dl y ≤ 100 mg/dl, y en los que los valores de TG persisten elevados (> 150 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas con o sin otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas.

EFICACIA

Su eficacia se evaluó en el ensayo REDUCE-IT[27] (ver tabla 1 de ECA) cuya variable principal fue la variable combinada MACE-5 (muerte CV, IM no fatal, ictus no fatal, revascularización coronaria o angina inestable).

El icosapento de etilo redujo de forma significativa, respecto al grupo control, la incidencia de la variable principal (17,2% *vs.* 22%; RAR =4,8%; NNT = 21 en 4,9 años).

El beneficio en los pacientes ≥65 años resultó menor que en los <65 años (RAR 2,5% en ≥65 años *vs.* 6,7%, respectivamente).

Las cifras de TG, colesterol no-HDL, c-LDL y proteína C reactiva de alta sensibilidad, empeoraron en el grupo placebo respecto al icosapento de etilo, lo que sugiere que el aceite mineral, elegido como placebo, podría

haber tenido un efecto negativo, disminuyendo la absorción de estatinas y sobreestimando el efecto del fármaco. Se necesita más información para clarificar las implicaciones que este hecho pudiera tener en la interpretación de los resultados del estudio REDUCE-IT.

SEGURIDAD[26]

Las reacciones adversas más frecuentes con el icosapento de etilo fueron: hemorragia (11,8%), edema periférico (6,5%), fibrilación auricular (5,8%), estreñimiento (5,4%), dolor musculoesquelético (4,3%), gota (4,2%) y exantema (3,0%).

Los sangrados graves fueron más frecuentes con icosapento de etilo cuando se administró junto con antiagregantes y/o anticoagulantes (tratamiento frecuente en pacientes con ECV establecida), por lo que estos pacientes deben ser monitorizados.

La fibrilación o flutter auricular fue más frecuente en pacientes con antecedentes de fibrilación o flutter tratados con icosapento de etilo que con placebo (12,5% *vs.* 6,3%). Son necesarias monitorizaciones periódicas del electrocardiograma.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El icosapento de etilo es el primer ácido omega-3 que demuestra un efecto CV favorable, ya que los ensayos con otras formulaciones y dosis de omega-3 presentaron resultados no favorables[28-30].

Podría situarse en la terapéutica en un segundo escalón de tratamiento, al mismo nivel que los fibratos (fenofibrato o bezafibrato), en asociación con estatinas.

No obstante, la falta de estudios comparativos con otras estrategias utilizadas actualmente, la posible sobrestimación del beneficio por los efectos negativos del placebo y los riesgos de seguridad identificados, dificultan su posicionamiento en la práctica clínica, hasta que se disponga de más ensayos clínicos.

INHIBIDORES DE LA PCSK9 (i-PCSK9): EVOLOCUMAB Y ALIROCUMAB

Los i-PCSK9 alirocumab y evolocumab son dos anticuerpos monoclonales con una acción hipolipemiante intensa (reducción del c-LDL del 55% y 59% respectivamente) que se traduce en una modesta reducción de las complicaciones CV en prevención secundaria (reducciones relativas en torno al 15%) (ver tabla 1 de ECA).

Estos medicamentos son de prescripción y dispensación hospitalaria y ya se trataron en el boletín INFAC nº 8 del año 2021 Medicamentos biológicos en migrañas, hiperlipemias y asma donde se puede consultar la información relativa a sus características, eficacia, seguridad y lugar en terapéutica.

INCLISIRÁN (Leqvio®)[19]

Es un ácido ribonucleico de interferencia pequeño (siRNA) bicatenario, que aumenta la recaptación del c-LDL y reduce sus niveles circundantes mediante el incremento de la expresión del receptor del c-LDL en la superficie celular de los hepatocitos. Está autorizado como adyuvante de la dieta en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar (HFHe) y no familiar) o dislipidemia mixta:

- en combinación con una estatina o una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los objetivos de c-LDL con la dosis máxima de una estatina o,
- solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o en los que las estatinas están contraindicadas.

Es un medicamento de prescripción y dispensación hospitalaria. Debe administrarse por un profesional sanitario.

EFICACIA

Inclisirán se evaluó en tres ensayos clínicos fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo como terapia añadida en pacientes con c-LDL $\geq$ 70 mg/dl o $\geq$ 100 mg/dl a pesar de estar en tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas (ver tabla 1 de ECA).

Las covariables primarias de eficacia fueron el porcentaje de cambio del c-LDL respecto al valor basal a día 510 y el porcentaje de cambio de c-LDL ajustado por el tiempo desde el día 90 y hasta el día 540. Se observó una reducción significativa de en torno al 40-50% en las concentraciones de c-LDL frente a placebo en ambas covariables.

Como variable exploratoria se analizaron los eventos CV (muerte por causa CV, parada cardiaca, IM e ictus) sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre inclisirán y placebo en ninguno de los tres estudios. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa ni en la mortalidad de causa CV. Sin embargo, debe considerarse que son análisis exploratorios.

Recientemente se ha publicado el ensayo VICTORION-MONO[31] cuyo objetivo fue comparar la eficacia de inclisirán en la reducción de c-LDL basal frente a ezetimiba y placebo. El estudio se llevó a cabo en pacientes con hipercolesterolemia primaria sin tratamiento hipolipemiante y con un RCV calculado a 10 años <7,5%. Su duración fue de 6 meses.

Se observó una reducción de c-LDL del 11,2% y del 46,5% para ezetimiba e inclisirán, respectivamente y un aumento del 1,4% para el grupo placebo. Al igual que en los otros 3 ensayos citados anteriormente, no hay datos de morbimortalidad.

SEGURIDAD

De forma general, en los estudios fase 3, la incidencia y el tipo de eventos adversos notificados fueron equivalentes en ambos grupos de tratamiento, con excepción de las reacciones locales en el lugar de inyección (8,2% inclisirán *vs.* 1,8% placebo) que, en general, fueron leves y autolimitadas.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Inclisirán no dispone de comparaciones directas frente a otras opciones como evolocumab, alirocumab o ácido bempedoico, ni tiene experiencia de uso a largo plazo, más allá de 18 meses de tratamiento[19].

Al contrario que alirocumab y evolocumab, no dispone de datos de morbimortalidad CV. Están en marcha los estudios ORION-4 y VICTORION-2P que proporcionarán datos de eficacia en términos de reducción de eventos o mortalidad CV. Sus resultados se esperan para los años 2026 y 2027, respectivamente[19].

Inclisirán, podría ser una opción de tratamiento en pacientes con alto o muy alto RCV (enfermedad vascular aterosclerótica establecida, hipercolesterolemia familiar heterocigótica) cuando no se consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos de c-LDL a pesar del tratamiento intensivo con estatinas con o sin ezetimiba u otros hipolipemiantes, y siempre que no se puedan utilizar los i-PCSK9 (alirocumab y evolocumab) que sí han demostrado reducciones modestas de la morbimortalidad CV.

OTROS

Se han comercializado otros medicamentos para el tratamiento de enfermedades menos prevalentes como la hipercolesterolemia familiar homocigótica (lomitapida y evinacumab) y la quilomicronemia familiar (volanesorsén). Más información tabla 1 y tabla 2 de ECA.

Tabla 1. **Información sobre lomitapida, evinacumab y volanesorsén**[20,21,24,32]

Principio activo	Lomitapida (Lojuxta®)	Evinacumab (Evkeeza®)	Volanesorsen (Waylivra®)
Vía de administración	Oral (Dispensación hospitalaria)	Intravenosa (Uso hospitalario)	Subcutánea (Uso hospitalario)
Indicación	Como complemento a una dieta baja en grasas y a otros medicamentos hipolipemiantes con o sin aféresis de lipoproteínas de baja densidad en pacientes adultos con HoFH	Como complemento a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes para reducir el c-LDL para el tratamiento de pacientes adultos y niños a partir de 6 meses de edad con HoFH	Como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente

Principio activo	Lomitapida (Lojuxta®)	Evinacumab (Evkeeza®)	Volanesorsen (Waylivra®)
Datos morbimortalidad	NO	NO	NO
Efectos adversos	Gastrointestinales (diarrea, náuseas, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento), disminución del apetito, elevaciones de las transaminasas hepáticas	Nasofaringitis, fatiga, enfermedad de tipo gripal, rinorrea, mareos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, astenia, dolor de espalda, reacciones relacionadas con la perfusión	Trombocitopenia, reacciones en el lugar de inyección, fatiga, dolor abdominal, diarrea, náuseas, cefalea, mialgia
Contraindicaciones/ Precauciones	Insuficiencia hepática moderada/grave y resultados anormales persistentes inexplicables en las pruebas de la función hepática Enfermedad intestinal importante o crónica, como enfermedad intestinal inflamatoria o malabsorción Uso concomitante con: - simvastatina > 40 mg - otros fármacos (ver apartado de interacciones) Embarazadas y población pediátrica (no se dispone de datos)		Pacientes con trombocitopenia (<140 plaquetas x 10^9/l) Datos clínicos limitados para pacientes de 65 años o mayores No se ha estudiado este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática, población pediátrica ni pacientes con insuficiencia renal grave
Interacciones	Con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4: antifúngicos azólicos, macrólidos, inhibidores de la VIH proteasa, bloqueantes del canal del calcio como diltiazem y verapamilo y el antiarrítmico dronedarona Aumenta los niveles plasmáticos de estatinas y warfarina	No se han realizado estudios de interacciones	Se desconoce si el riesgo de hemorragia aumenta con el uso concomitante con antitrombóticos o con medicamentos que pueden disminuir el recuento de plaquetas o afectar a la función plaquetaria. Para niveles de plaquetas <75 × 10^9/l se debe considerar la interrupción de la administración de antiagregantes, AINE y anticoagulantes. Para niveles de plaquetas <50 × 10^9/l el tratamiento con esos medicamentos se debe interrumpir

HoFH: hipercolesterolemia Familiar Homocigótica.

IDEAS CLAVE

- El objetivo del tratamiento hipolipemiante es la reducción de los eventos CV. La reducción óptima de los niveles de colesterol a partir de la cual se obtiene un beneficio relevante sigue siendo objeto de debate. La correlación entre los niveles de c-LDL y la reducción de la mortalidad y morbilidad CV no está clara.
- Las estatinas son el tratamiento farmacológico de elección. Cuando se pretenden obtener mayores reducciones de c-LDL, las GPC recomiendan añadir ezetimiba aunque su beneficio sobre eventos CV es modesto y se ha obtenido fundamentalmente en población muy seleccionada.
- El ácido bempedoico ha mostrado un beneficio modesto en la reducción de morbilidad CV en pacientes de alto RCV sin tratamiento con estatinas o con dosis muy bajas de éstas. No ha demostrado efectos en la mortalidad CV, mortalidad total, ni en la reducción de ictus. El beneficio clínico de añadir ácido bempedoico al tratamiento con estatinas a dosis estándar no se ha estudiado. Podría ser razonable añadirlo en pacientes intolerantes a estatinas tras tratamiento con ezetimiba antes de prescribir un i-PCSK9.
- El icosapento de etilo ha mostrado un efecto beneficioso en la reducción de eventos CV en un estudio con diversas limitaciones metodológicas y en pacientes seleccionados. Existe preocupación por las reacciones adversas observadas.
- Los i-PCSK9 (alirocumab y evolocumab) en prevención secundaria producen bajadas intensas del c-LDL que se traducen en una modesta reducción de los eventos CV.
- El inclisirán ha mostrado reducciones de c-LDL similares a los i-PCSK9, pero a diferencia de éstos, aún no dispone de datos de morbimortalidad CV.

Lipoproteína (a) (Lp(a)) otro factor de RCV

La Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) ha publicado un consenso sobre la Lp(a) con el objetivo de aumentar el conocimiento sobre su contribución al RCV.

La concentración de Lp(a) (especialmente los niveles muy elevados) se asocia con determinadas complicaciones CV, como las derivadas de enfermedad vascular aterosclerótica y la estenosis aórtica. Sin embargo, existen varias limitaciones, tanto para establecer asociaciones epidemiológicas, como para realizar un tratamiento farmacológico específico. En primer lugar, la medición de la Lp(a) depende en gran medida del test utilizado, principalmente por las características de la molécula. En segundo lugar, la concentración de Lp(a) está determinada en más del 80% por la genética, por lo que, al contrario de otros factores de riesgo CV, no puede ser modificada con cambios del estilo de vida.

Hay un consenso internacional en definir los niveles de Lp(a) < 30 mg/dl (75 nmol/l) como un umbral de bajo riesgo y los niveles mayores de 50 mg/dl (125 nmol/l) como un umbral de riesgo incrementado. El umbral de 180 mg/dl (430 nmol/l) definiría un riesgo muy elevado equivalente al de la HF heterocigota.

Bibliografía

Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masanae L, Botet JP, Perez-Martineza P, et al. Consenso sobre lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Revisión bibliográfica y recomendaciones para la práctica clínica. Clin Investig Arterioscler. 2024;36(4):243-66.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad. Defunciones según causa de muerte. Resultados provisionales del primer semestre de 2024. [en línea 17 diciembre 2024]. [consultado 3 marzo 2025]. Disponible en: https://ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
2. Servicio de Registros e Información Sanitaria. Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitarias. Departamento de Salud. Mortalidad en la Comunidad Autónoma del País Vasco 2023. Septiembre 2024. Vitoria. Covadonga Audícana Uriarte.
3. Nuevos fármacos hipolipemiantes. FMC. 2023;30(10):546-56).
4. Antoñanzas A, Antoñanzas A, Antoñanzas M, Arana S. Sobretratamiento de los factores de riesgo: tratemos personas no cifras. FMC. 2025:32(6):269-71.
5. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, Baez AS, Farmer N, Mahlobo CT, Pita MA, et al. Social Determinants of Cardiovascular Desease. Circulation Research. 2022;130:782-99.
6. Zhang S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD012302.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139:e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2020;73(5):403e1-403e70.
9. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoglu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025;00:1-20
10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Harald Darius H, et al, for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
11. Jones JE, Tang KS, Barsghian A, Wong ND. Evolution of More Aggressive LDL-Cholesterol Targets and Therapies for Cardiovascular Disease Prevention. J. Clin. Med. 2023, 12, 7432.
12. Banach M, Reiner Z, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M et al. Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Drugs. 2024(84):1541–1577.
13. Colesterol y prevención primaria de la enfermedad cardiovascular: El debate continúa. INFAC. 2022;30(7):65-75.
14. DuBroff R, Malhotra A, de Lorgeril M. Hit or miss: the new cholesterol targets. BMJ Evid Based Med. 2021;26(6):271-278. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111413.
15. Ennezat PV, Guerbaai RA, Maréchaux S, Le Jemtel TH, François P. Extent of low-density lipoprotein cholesterol reduction and all cause and cardiovascular mortality benefit: a systematic review and meta-analisis. J Cardiovac Pharmacol. 2023;81:35-44.
16. Sabatine MS, Giugliono RP, Keech AC, Honarpour N, Wivlott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Eng J Med. 2017;376:1713-22.
17. Schwartz GG, Szarek SM, Bhatt DI, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Eng J Med. 2018;379:2097-107
18. Erviti J, Wright J, Bassett K, Ben-Eltriki M, Jauca C, Saiz LC et al. Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data. BMJ Open. 2022 Dec 30;12(12):e060172
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Informe posicionamiento terapéutico de inclisirán (Leqvio®) en hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipemia mixta [Internet]. Madrid: AEMPS; 2024 [Accedido 2 de junio de 2025]
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Informe posicionamiento terapéutico de evinacumab (Evkeeza®) en hipercolesterolemia familiar homocigótica. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2024 [Accedido 2 de junio de 2025]
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Informe posicionamiento terapéutico de lomitapida (Lojuxta®) en hipercolesterolemia familiar homocigótica. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2018 [Accedido 2 de junio de 2025]
22. Nissen SE, LIncoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thombson PD et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med. 2023;388:1353-64
23. Ácido bempedoico (Nilemdo®), ácido bempedoico con ezetimiba (Nustendi®). Ficha nuevo medicamento a examen Nº 264, 2024. Departamento de Salud. Gasteiz.
24. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 27/06/2025].
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NG238. [Internet]. London: NICE; 2023 [Accedido 2 de junio de 2025]
26. Icosapento de etilo (Vazkepa®). Ficha nuevo medicamento a examen Nº 263, 2024. Departamento de Salud. Gasteiz.
27. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT et al. Cardiovascular Risk eduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11-22.
28. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. JAMA Cardiol. 2018; 3: 225-34.
29. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. JAMA. 2020; 324: 2268-80.
30. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after Myocardial Infarction: A randomized, controlled trial. Circulation. 2021; 143: 528-39.

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAE. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».

INFAC
FARMAKOTERAPIA INFORMAZIOA
INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

31. Taub PR, Gutierrez A, Donavon W, García E, Cao H, Deck C, Lesogor A, et al. Safety and Lipid-Lowering Efficacy of Inclisiran Monotherapy in Patients Without ASCVD: The VICTORION-Mono Randomized Clinical Trial. JACC. 2025;86:196-208.

32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Informe posicionamiento terapéutico de volanesorsén (Waylivra®) en quilomicronemia familar. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2022 [Accedido 2 de junio de 2025]

Fecha revision bibliográfica: septiembre 2025

Este boletín debe citarse: Nuevos fármacos hipolipemiantes: ácido bempedoico, icosapento de etilo, inclisirán... INFAC. 2025;33(7):69-78

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: https://www.notificaRAM.es

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: al farmacéutico de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: infac@osakidetza.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpurua[1], Iciar Alfonso[2], Ainhoa Arana[3], María Armendáriz[3], Markel Brouard[4], Laura De la Rosa[3], Saioa Domingo[3], Maitane Elola[5], Arritxu Etxebarria[3], Jesús Fernández de Mendiola[4], Julia Fernández[3], Isabel Fontán[3], Leire Gil[3], Ana Isabel Giménez[3], Juan José Iglesias[4], Josune Iribar[3], Nekane Jaio[3], Itxasne Lekue[3], Mª José López[1], Javier Martínez[3], Teresa Morera[6], Carmela Mozo[3], Elena Ruiz de Velasco[3], Amaia Sagastibelza[7], Rita Sainz de Rozas[3], Inés San José[3], Maitane Umerez[3], Elena Valverde[3], Eluska Yetano[4], Miren Zubillaga[4].

1. Farmacéutico/a CEVIME; 2. Farmacóloga clínica; 3. Farmacéutico/a de atención primaria; 4. Médico/a de familia; 5. Médica de medicina interna; 6. Profesora de farmacología (UPV); 7. Pediatra de atención primaria.

http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

CC BY NC ND

ISSN: 1575054-X