

INFORME DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

# Revisión sistemática de la Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018



Un informe del Grupo de Trabajo del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* sobre guías de práctica clínica

## Miembros del Comité de Revisión de la Evidencia

Peter W.F. Wilson, MD FAHA, *Presidente*  
Tamar S. Polonsky, MD, *Vicepresidente*  
Michael D. Miedema, MD, MPH

Amit Khera, MD, MSc, FACC, FAHA, FASPC  
Andrzej S. Kosinski, PhD  
Jeffrey T. Kuvin, MD, FACC, FAHA

## Miembros del Grupo de Trabajo de ACC/AHA

Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA, *Presidente*  
Patrick T. O'Gara, MD, MACC, FAHA, *Presidente Electo*  
Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA, *Expresidente Anterior*  
Nancy M. Albert, PhD, RN, FAHA\*  
Sana M. Al-Khatib, MD, MHS, FACC, FAHA  
Joshua A. Beckman, MD, MS, FAHA  
Kim K. Birtcher, PHARM.D, MS, AACC  
Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA\*  
Ralph G. Brindis, MD, MPH, MACC\*  
Joaquin E. Cigarroa, MD, FACC  
Lesley H. Curtis, PhD, FAHA\*  
Anita Deswal, MD, MPH, FACC, FAHA  
Lee A. Fleisher, MD, FACC, FAHA  
Federico Gentile, MD, FACC  
Samuel S. Gidding, MD, FAHA\*

Zachary D. Goldberger, MD, MS, FACC, FAHA  
Mark A. Hlatky, MD, FACC  
John Ikonomidis, MD, PhD, FAHA\*  
José Joglar, MD, FACC, FAHA  
Richard J. Kovacs, MD, FACC, FAHA\*  
Laura Mauri, MD, MSc, FAHA\*  
E. Magnus Ohman, MD, FACC\*  
Mariann R. Piano, RN, PhD, FAHA, FAAN  
Susan J. Pressler, PhD, RN, FAHA\*  
Barbara Riegel, PhD, RN, FAHA  
Frank W. Sellke, MD, FACC, FAHA\*  
Win-Kuang Shen, MD, FACC, FAHA\*  
Duminda N. Wijeyesundera, MD, PhD

\*Ex-miembro del Grupo de Trabajo; miembro actual durante el trabajo de redacción.

Este documento fue aprobado por American College of Cardiology Clinical Policy Approval Committee, el Comité Asesor y Coordinador Científico de la American Heart Association, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Academy of Physician Assistants, Association of Black Cardiologists, American College of Preventive Medicine, American Diabetes Association, American Geriatrics Society, American Pharmacists Association, American Society for Preventive Cardiology, National Lipid Association, and Preventive Cardiovascular Nurses Association en octubre de 2018 y el Comité Ejecutivo de American Heart Association en octubre de 2018.

El American College of Cardiology solicita que este documento se cite de la siguiente forma: Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3210-27.

Este artículo ha sido objeto de una publicación conjunta con *Circulation*.

Separatas: Puede accederse a este documento en las páginas web de *American College of Cardiology* ([www.acc.org](http://www.acc.org)) y de *American Heart Association* ([professional.heart.org](http://professional.heart.org)). Para solicitar separatas de este documento, contacte con Elsevier Inc. Reprint Department mediante fax (212-633-3820) o correo electrónico ([reprints@elsevier.com](mailto:reprints@elsevier.com)).

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** La Guía para el tratamiento del colesterol sanguíneo de 2013 de *American College of Cardiology/American Heart Association* identificó pocas evidencias científicas que permitieran respaldar el empleo de medicaciones liporreguladoras distintas de las estatinas para reducir los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Después de la publicación de dicha guía se han publicado múltiples ensayos controlados y aleatorizados en los que se han evaluado medicaciones liporreguladoras distintas de las estatinas.

**MÉTODOS** Hemos realizado una revisión sistemática para evaluar la magnitud del efecto beneficioso y/o perjudicial producido por el empleo adicional de tratamientos liporreguladores en comparación con las estatinas solas, en personas con una ECVA conocida o con un riesgo elevado de sufrirla. Incluimos en la revisión datos de ensayos controlados y aleatorizados con un tamaño muestral > 1.000 pacientes y diseñados para realizar un seguimiento durante un período > 1 año. Llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva e identificamos 10 ensayos controlados y aleatorizados para ser objeto de un examen detallado; entre ellos había ensayos en los que se había evaluado la ezetimiba, la niacina, los inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol y los inhibidores de PCSK9. El criterio de valoración principal especificado *a priori* para esta revisión fue la combinación de los eventos cardiovasculares mortales, el infarto de miocardio no mortal y el ictus no mortal.

**RESULTADOS** El beneficio cardiovascular proporcionado por los tratamientos liporreguladores distintos de las estatinas presentó diferencias significativas en función de la clase de medicación. La evidencia identificada indicó una reducción de la morbilidad por ECVA con la ezetimiba y con 2 inhibidores de PCSK9. Se observó una reducción de la tasa de mortalidad por ECVA con 1 inhibidor de PCSK9. El empleo de ezetimiba/simvastatina en comparación con el de simvastatina en el estudio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) redujo la variable de valoración principal en un 1,8% a lo largo de 7 años (*hazard ratio*: 0,90; IC del 95%: 0,84–0,96, número necesario a tratar durante 7 años: 56). En el estudio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) el inhibidor de PCSK9 evolocumab redujo la variable de valoración principal en un 1,5% a lo largo de 2,2 años (*hazard ratio*: 0,80; IC del 95%: 0,73–0,88; número necesario a tratar durante 2,2 años: 67). En el estudio ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*), el alirocumab redujo la variable de valoración principal en un 1,6% a lo largo de 2,8 años (*hazard ratio*: 0,86; IC del 95%: 0,79–0,93; número necesario a tratar durante 2,8 años: 63). Con la ezetimiba y con los inhibidores de PCSK9, las tasas de riesgo de eventos adversos musculoesqueléticos, neurocognitivos, gastrointestinales o de otro tipo no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento y de control. En los pacientes con un riesgo elevado de ECVA que ya recibían un tratamiento de base con estatinas, la evidencia de una reducción del riesgo de ECVA o de eventos adversos con los inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol fue mínima. No hubo evidencia alguna de un efecto beneficioso con la adición de niacina al tratamiento con estatinas. Las comparaciones directas de los resultados de los 10 ensayos controlados y aleatorizados se vieron limitadas por la existencia de diferencias significativas entre ellos en cuanto al tamaño muestral, la duración del seguimiento y los criterios de valoración principales presentados.

**CONCLUSIONES** En una revisión sistemática de la evidencia que respalda la adición de tratamientos liporreguladores distintos de las estatinas a estos últimos fármacos para reducir el riesgo de ECVA, identificamos una evidencia científica de un beneficio con el empleo de la ezetimiba y de los inhibidores de PCSK9, pero no con el de niacina ni con el de inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol.

## INTRODUCCIÓN

La Guía para el tratamiento del colesterol sanguíneo de 2013 del *American College of Cardiology (ACC)* y la *American Heart Association (AHA)* identificó una evidencia que

respaldaba el uso de un tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta en 4 grupos clínicos: individuos con una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) conocida, individuos con diabetes mellitus, individuos con una concentración de colesterol de lipoproteínas de baja

densidad (C-LDL)  $\geq 190$  mg/dl ( $\geq 4,9$  mmol/l) e individuos con un riesgo estimado de ECVA en 10 años  $\geq 7,5\%$  (1). A pesar de la presencia de un riesgo residual en los individuos tratados con estatinas, el comité de redacción de la guía de 2013 identificó en ese momento pocas evidencias que respaldaran el empleo de un tratamiento liporregulador distinto de las estatinas para reducir en mayor medida el riesgo de ECVA.

Después de la aparición de la guía de 2013 de ACC/AHA (1), se han publicado múltiples ensayos controlados y aleatorizados (ECA) en los que se ha evaluado la eficacia de medicaciones liporreguladoras distintas de las estatinas (2-8). El actual comité de revisión de la evidencia (CRE) llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia derivada de ECA de publicación reciente (desde 2010), con objeto de evaluar la magnitud del efecto beneficioso o nocivo del tratamiento liporregulador distinto de las estatinas añadido a un tratamiento de base de estatinas. El objetivo clave de esta revisión fue proporcionar un documento con la evidencia a utilizar para la "Guía sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo de AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018" (9).

#### Relaciones con la industria y con otras entidades

El ACC y la AHA patrocinan las guías de práctica clínica sin un apoyo comercial, y sus miembros dedican a ello voluntariamente su tiempo. El Grupo de Trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de ACC/AHA evita los conflictos de intereses reales, posibles o percibidos que pudieran surgir a través de las relaciones con la industria o con otras entidades. A todos los miembros del CRE se les exige una declaración de sus relaciones con la industria o sus intereses personales actuales, desde 12 meses antes del inicio de los trabajos de redacción. El presidente del CRE y todos los miembros del CRE no pueden tener ninguna relación relevante con la industria ni con otras entidades (apéndice 1). En aras de la transparencia, puede consultarse *online* una información detallada de las declaraciones de los miembros del CRE. También puede accederse *online* a la información completa de declaración de intereses del Grupo de Trabajo.

#### MÉTODOS

La revisión sistemática abordó la siguiente pregunta clínica específica, planteada por el comité de redacción de la guía, utilizando el formato PICOTS (población, intervención, comparación, resultados [*outcomes*], tiempo y contexto [*setting*]):

1. En los adultos de edad  $\geq 20$  años con una ECVA clínica o con un riesgo elevado de ECVA clínica, ¿cuál es a) la magnitud del beneficio obtenido en cada uno de los

criterios de valoración y en la combinación de eventos isquémicos y b) la magnitud del efecto nocivo en cuanto a eventos adversos, que se derivan de la reducción del C-LDL en ECA grandes al comparar un tratamiento con estatinas más un segundo fármaco liporregulador con un tratamiento de estatinas solas?

Los ensayos clínicos de interés de fármacos liporreguladores adicionales fueron los de medicaciones de diferentes clases, lo cual impidió que el CRE realizara un metanálisis. La revisión sistemática se atuvo a las recomendaciones de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) del "Informe de la cumbre de metodología de guías de práctica clínica de ACC/AHA" (10).

Los valores numéricos de las concentraciones de triglicéridos, colesterol total (CT), C-LDL, C-HDL y C-no-HDL se presentan en mg/dl y en mmol/l. Para la conversión a unidades del SI, los valores expresados del CT, C-LDL, C-HDL y C-no-HDL se dividen por 38,6 y los de los triglicéridos, por 88,6.

#### Selección de los estudios

Los miembros del CRE elaboraron una lista de los ensayos clínicos de interés publicados en inglés a partir del 2 de diciembre de 2009, dado que el metanálisis de los *Cholesterol Treatment Trialists* incluía los estudios realizados hasta el año 2009 inclusive (11). Un bibliotecario de la AHA realizó una búsqueda bibliográfica formal con el empleo de PubMed y EMBASE, el 30 de julio de 2017. La estrategia de búsqueda se muestra en la **tabla 1**. En total, 199 artículos fueron examinados de forma independiente por 2 miembros del CRE. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

#### Criterios de elegibilidad

Se incluyeron los ECA para los que se había reclutado a individuos adultos de edad  $\geq 20$  años que presentaban una ECVA clínica o tenían un riesgo elevado de ECVA. La ECVA clínica incluía los síndromes coronarios agudos (SCA), los antecedentes de infarto de miocardio (IM), la angina estable o inestable, la revascularización coronaria u otro tipo de revascularización arterial, el ictus, el accidente isquémico transitorio y la enfermedad arterial periférica (EAP) de presunto origen aterosclerótico. Para ser incluidos en la revisión, los ECA debían tener un tamaño muestral de como mínimo 1.000 participantes, y la intención *a priori* de una duración del estudio de como mínimo 12 meses. Además del tratamiento con estatinas, los participantes en los estudios recibieron tratamiento con un placebo o con uno de los siguientes fármacos/clases de fármacos: ezetimiba, niacina y niacina/laropirant, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) o inhibidores de PCSK9.

**TABLA 1** Guía de estrategia y resultados de la búsqueda bibliográfica de ACC/AHA

Conjunto de búsqueda	Consulta	Ítems hallados
#1	"Arterial Occlusive Diseases"[Mesh] OR "Arteriolosclerosis"[Mesh] OR "Atherosclerosis"[Mesh] OR "Coronary Artery Disease"[Mesh] OR "Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "Coronary Disease/blood"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "cardiovascular risk" OR "heart disease risk" OR ASCVD[tiab] OR CHD[title] OR PAD[title] OR CVA[title] OR "Angina, Unstable"[Mesh]	7.424
#2	"Hypercholesterolemia"[Mesh] OR "Hyperlipidemias"[Mesh] OR "Apolipoproteins/blood"[Mesh] OR "Cholesterol, LDL/blood"[Mesh] OR "Triglycerides/blood"[Mesh]	2.282
#3	"Simvastatin/therapeutic use"[Mesh] OR "Anticholesteremic Agents"[Mesh] OR "Ezetimibe, Simvastatin Drug Combination"[Mesh] OR "Cholesterol Ester Transfer Proteins/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "CETP inhibitor"[title] OR "Ezetimibe"[Mesh] OR evolocumab[title] OR anacetrapib[title] or evacetrapib[title] OR "Hypolipidemic Agents/drug therapy"[Mesh] OR PCSK9[title] OR bococizumab[title] OR dalcetrapib[title] OR "Pravastatin"[Mesh] OR "lovastatin-niacin combination" [Supplementary Concept] OR "Niacin/therapeutic use"[Mesh] OR laropirant[title] OR statin[title]	1.751
#4	"Combined Modality Therapy"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Drug Therapy, Combination"[Mesh] OR "Delayed-Action Preparations"[Mesh] OR "Drug Combinations"[Mesh] OR "Controlled Before-After Studies"[Mesh] OR "Fatal Outcome"[Mesh] OR non-fatal[title]	38.181
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	174
#6	Referencias bibliográficas derivadas de la búsqueda bibliográfica más referencias relacionadas seleccionadas manualmente	37
#7	#5 OR #6	197

Tema/Guía: Solicitante para **colesterol AHA/ACC 2018: Michael D. Miedema** Base de datos: **PubMed**: Búsqueda realizada el **30 de julio de 2017** por Vanessa Perez, bibliotecaria. *American Heart Association Library*. Filtros activados: Adult 19+ years, Humans, English language, Randomized Controlled Trial, From 2009/12/01 to 2017/07.

El *criterio de valoración principal* preespecificado según el diseño PICOTS fue la combinación de los eventos cardiovasculares mortales, el IM no mortal y el ictus no mortal. El *criterio de valoración secundario* preespecificado según el diseño PICOTS fue la combinación del criterio de valoración principal más la angina inestable o la revascularización coronaria. Se realizó una evaluación descriptiva cualitativa de la eficacia relativa de una intervención para reducir los eventos clínicos con el empleo de los parámetros de *hazard ratio* (HR) o riesgo relativo (RR), reducción del riesgo absoluto (RRA) y número necesario a tratar (NNT).

### Extracción de los datos

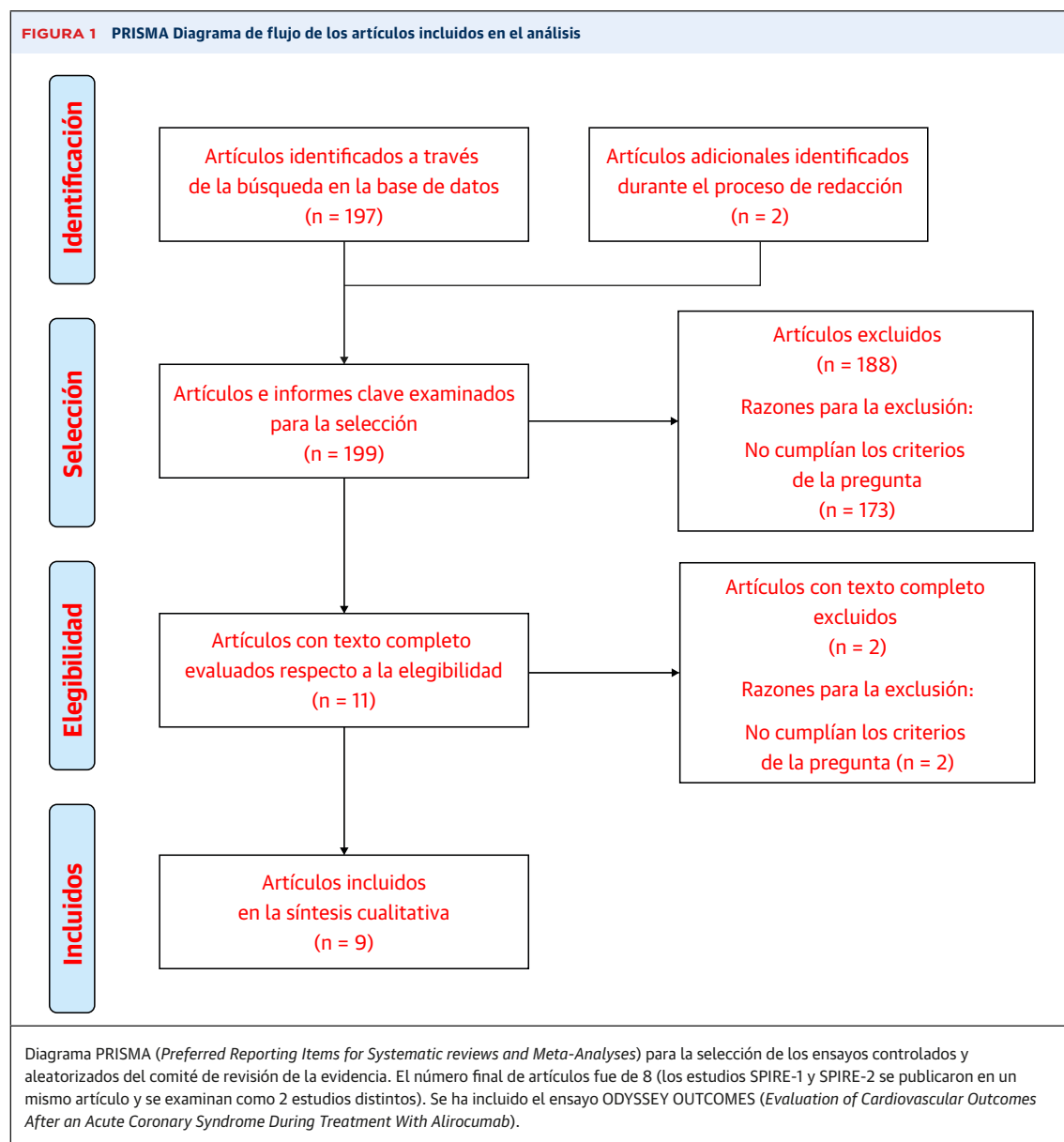
La extracción de los datos la realizó el CRE. De cada uno de los ECA incluidos se extrajo la siguiente información: diseño del estudio, características de los participantes (por ejemplo, edad, raza/origen étnico, sexo, comorbilidades), duración del seguimiento, adherencia a la medicación del estudio, efectos sobre los lípidos y efectos secundarios adversos. Los efectos secundarios diferían según el fármaco/clase de fármacos; se prestó especial atención a los resultados adversos musculoesqueléticos, la diabetes mellitus de nueva aparición, el cáncer de nueva aparición, el deterioro cognitivo y las reacciones en el lugar de inyección en el caso de los agentes biológicos inyectados por vía subcutánea.

## RESULTADOS

### Ensayos incluidos en la revisión sistemática

De las 199 publicaciones evaluadas, 187 fueron excluidas tras el examen del resumen (**figura 1**). En la mayoría de los casos la exclusión se debió a que las publicaciones no

cumplían los criterios de inclusión, carecían de un seguimiento suficiente o presentaban criterios de valoración indirectos en vez de los de eventos de ECVA. De los 12 estudios restantes, 2 fueron excluidos tras el examen del artículo completo. Un ensayo se excluyó porque se trataba de un estudio abierto y que no estaba diseñado para tener una duración >1 año (12). Un segundo ensayo relativo al tratamiento de los lípidos en pacientes diabéticos (ACCORD) fue excluido porque su contenido había sido abordado ya en la guía para el tratamiento del colesterol sanguíneo de 2013 (1, 13). Otros dos ensayos (*Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid Modification* [REVEAL], *ODYSSEY OUTCOMES [Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab]*) que cumplían los criterios de inclusión se publicaron después de realizada la búsqueda bibliográfica y se incluyen también en nuestra revisión (5, 7). En los 10 ensayos incluidos en la revisión final (2-8, 14, 15), el tamaño muestral osciló entre 3.414 y 30.449 participantes. En todos los estudios examinados se había previsto una duración > 1 año. La duración media de los estudios fue de entre 0,52 y 6 años, y 1 ensayo (SPIRE 1 [*Study of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events*]) fue interrumpido antes de transcurrido 1 año a causa de una falta de eficacia (**tabla 2**) (3). Se dispuso de resultados correspondientes al criterio de valoración PICOTS de la presente revisión sistemática en 8 de los estudios, pero no se dispuso de ellos en el estudio HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*) ni en el estudio dal-OUTCOMES (*Study of R04607381 in Stable Coronary Heart Disease Patients with Recent Acute Coronary Syndrome*) (8, 14).



### Evaluación de la calidad

Se evaluó el posible sesgo existente en los ECA mediante la *Herramienta de Riesgo de Sesgo de la Colaboración Cochrane*. En cada ensayo se examinó la calidad de la asignación aleatoria (generación de la secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, enmascaramiento de los participantes, el personal del estudio y la evaluación de los resultados), la completitud de los datos (datos de resultados incompletos), la notificación (notificación selectiva), otros sesgos, la pertinencia (pertinencia de la muestra de estudio, la intervención, el criterio de valoración, el periodo de seguimiento y el contexto) y la fidelidad (evaluación de la monitorización, la adherencia al protocolo y la validez de los datos). Los resultados globales se presentan

esquemáticamente en la **figura 2**, en la que se utilizan códigos de colores para indicar la estimación del riesgo de sesgo: verde (< 10%, riesgo bajo), amarillo (10% a 15%, riesgo leve) y rojo (> 15%, riesgo moderado).

Por lo que respecta a la categoría del enmascaramiento, se observaron deficiencias leves en los ensayos SPIRE (reacción en el lugar de inyección en un 10% de los casos con el tratamiento activo frente al 1,3% con el placebo) (3) y deficiencias moderadas en los ensayos en los que se utilizó niacina (AIM-HIGH [*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides Impact on Global Health Outcomes*] (15) y HPS2 THRIVE) (8). Por lo que respecta a la categoría de pertinencia, se observaron deficiencias leves en el estudio

FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) (tasa de abandonos del 12%) y en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (tasa de abandonos del 15%) (4, 5). En lo relativo a la pertinencia, hubo deficiencias en el estudio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) (un 19% no completaron el estudio) (2), el estudio AIM-HIGH (tasa de abandonos del 8,4% al año) (15), el estudio HPS2 THRIVE (33% de abandonos en la fase de preinclusión para la evaluación de los lípidos) (8) y en el estudio SPIRE (porcentaje elevado de pacientes con anticuerpos contra el tratamiento y pérdida de la eficacia) (3). En lo relativo a la fidelidad, se observaron deficiencias moderadas en el estudio AIM-HIGH (tasa de falta de adherencia del 25%). En términos generales, las características de los ECA examinados fueron buenas y las evaluaciones fueron aceptables según la Herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo.

#### Examen de los ECA según las clases de medicación

##### Ezetimiba

Se ha demostrado que la ezetimiba causa una reducción de la absorción del colesterol en el intestino al actuar sobre la proteína de tipo C1 de Niemann-Pick 1, y habitualmente reduce el C-LDL en alrededor de un 20%. El estudio IMPROVE-IT tuvo como objetivo analizar las repercusiones de la ezetimiba en los resultados de enfermedad cardiovascular (ECV) al añadir este fármaco a un tratamiento con estatinas de intensidad moderada en pacientes que habían sufrido recientemente un SCA (2).

El estudio IMPROVE-IT incluyó a un total de 18.144 participantes de edad > 50 años y hospitalizados por un SCA en los 10 días previos (**tabla 2**) (2). Los pacientes, que recibían tratamiento con una estatina de potencia moderada (simvastatina en dosis de 40 mg) fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con ezetimiba en dosis de 10 mg/d o un placebo. Se presentaron las tasas de eventos de Kaplan-Meier a lo largo de 7 años de seguimiento. La mediana del seguimiento fue de 6 años. En la situación inicial, las concentraciones de C-LDL oscilaron entre 50 y 100 mg/dl (1,3 a 2,6 mmol/l) en los pacientes que recibían un tratamiento hipolipemiante o entre 50 y 125 mg/dl (1,3 a 3,2 mmol/l) en los pacientes sin tratamiento hipolipemiante. La media de la concentración de C-LDL en la situación inicial fue de 93,8 mg/dl (2,4 mmol/l) en cada uno de los grupos. En la **tabla 3** se muestran las concentraciones de lípidos en la situación inicial y los cambios de las concentraciones de lípidos a lo largo de la realización de este ECA y de los demás ensayos que son objeto de la revisión. Las concentraciones medias de C-LDL al cabo de 1 año fueron un 24% inferiores con ezetimiba en comparación con el placebo, con el empleo de un tratamiento de base de una estatina de intensidad moderada (simvastatina en dosis de 40 mg/d). La media de

la concentración de C-LDL durante el tratamiento fue de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) con ezetimiba en comparación con 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) con el placebo (2). A lo largo del ensayo, alrededor de la mitad de los adultos (50,6%) asignados aleatoriamente al tratamiento de simvastatina más ezetimiba alcanzaron una concentración de C-LDL de < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) y un valor de la proteína C reactiva de alta sensibilidad < 2,0 mg/dl, en comparación con el 30,5% de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento de simvastatina más placebo.

Durante 7 años de seguimiento, la RRA para el criterio de valoración principal PICOTS fue del 1,8% (HR: 0,90; IC del 95%: 0,84–0,96; NNT: 56 [**tabla 2**]). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de muerte debida a ECV ni de muerte por cualquier causa. Debido probablemente a la duración prolongada del estudio, tan solo un 46% a 47% de los participantes mostraron una buena adherencia a la medicación al final del estudio. Las tasas de adherencia a la medicación fueron similares en los dos grupos del ensayo.

La ezetimiba fue bien tolerada, sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos de miopatía, rhabdomiólisis, anomalías de las pruebas de la función hepática o cáncer. En un análisis de la seguridad especificado *a priori*, se comparó a los participantes en el estudio IMPROVE-IT que alcanzaron una concentración de C-LDL de < 30 mg/dl (<0,77 mmol/l) con los participantes que alcanzaron una cifra de C-LDL más alta, y se observó que no hubo un aumento significativo del riesgo en cuanto a los 9 parámetros de seguridad preespecificados, incluidos los eventos adversos musculares, hepatobiliares y neurocognitivos (2).

Aunque el beneficio clínico neto observado en el estudio IMPROVE-IT fue modesto, varios análisis secundarios que se habían especificado *a priori* sugirieron una reducción más sustancial del riesgo de ECVA en los participantes que tenían un mayor riesgo. Por ejemplo, se obtuvo una evidencia indicativa de una modificación del efecto según la edad, de tal manera que los individuos de edad > 75 años parecían obtener un beneficio significativamente superior al de las personas de edad < 75 años (valor de p para la interacción, 0,005) (16). En los participantes en el ensayo que tenían diabetes mellitus y fueron asignados aleatoriamente a la ezetimiba la RRA observada fue del 5,5% en comparación con el placebo (HR: 0,85; IC del 95%: 0,78–0,94)], mientras que en los adultos sin diabetes mellitus hubo una RRA no significativa (HR: 0,98; IC del 95%: 0,91–1,04; RRA, 0,7%) con la ezetimiba (16). En un análisis realizado por separado, se estratificó a los participantes según la presencia o ausencia de 9 indicadores secundarios del riesgo, como el tabaquismo actual, la disfunción renal, la diabetes mellitus o la EAP (16). El análisis *post hoc* sugirió que los adultos que tenían la carga más alta de factores de riesgo eran los que presentaban la mayor reduc-



**TABLA 2** Características, criterios de valoración y tasas de eventos adversos en los estudios

Estudio	Tamaño muestral, duración del estudio, adherencia	Fármaco evaluado, estatina utilizada	Población del estudio	Criterios de valoración principal y secundario	Eventos adversos mayores
<b>ACCELERATE</b> Lincoff et al, 2017 (6) 28514624	12.092 Mediana de seguimiento de 26 meses <i>Adherencia</i> ■ Tratamiento activo 83% ■ Placebo 81,2% ■ Basado en el % de adultos que abandonaron la medicación de forma temprana; no se indican recuentos de comprimidos	Evacetrapib 130 mg al día ■ 95% tratados con alguna estatina ■ 45%-46% tratados con una estatina en dosis alta	<i>Inclusión:</i> ■ Enfermedad vascular de alto riesgo (SCA en los 30-365 días previos, enfermedad aterosclerótica cerebrovascular, EAP, DM, EC) ■ C-HDL < 80 mg/dl ■ TG < 400 mg/dl ■ C-LDL < 100 mg/dl o 70 mg/dl salvo que ya estén siendo tratados con estatinas durante 30 días o presenten intolerancia a las estatinas <i>Exclusión (cardiovascular):</i> SCA, ictus o accidente isquémico transitorio en los 30 días previos, revascularización programada Media de edad, 64,8 años y 65,0 años 23% mujeres 18% no blancos	<i>Criterio principal de valoración del CRE</i> ■ HR: 0,97 (IC del 95%: 0,85-1,10). ■ Tasas de eventos (7,2% frente a 7,5%), p = 0,59 ■ RRA: 0,3% ■ NNT: 333 <i>Criterio de valoración secundario del CRE</i> ■ HR: 1,01 (IC del 95%: 0,91-1,11) ■ Tasas de eventos (12,9% frente a 12,8%), p = 0,91 ■ RRA: sin reducción del riesgo ■ NNT: n. d.	Hipertensión Placebo 10,1% frente a Evacetrapib 11,4%, p = 0,02 Cambio absoluto de PAS Placebo PAS 0±14,3 mm Hg frente a Evacetrapib PAS 1,2±14,4 mm Hg
<b>dal-OUTCOMES</b> Schwartz et al, 2017 (14) 23126252	15.871 Mediana, 31 meses <i>Adherencia</i> ■ Tratamiento activo 79% ■ Placebo 81% ■ Basado en el % de participantes que continuaron tomando la medicación del estudio durante todo el estudio ■ El 89% de los participantes de cada grupo tuvieron una adherencia de como mínimo el 80% a la medicación del estudio	Dalcetrapib 600 mg al día 97% en tratamiento con una estatina No se indica la intensidad ni la dosis	<i>Inclusión</i> ■ Hospitalización previa por SCA, IM con ICP ■ Objetivo de LDL inicial < 100 mg/dl, preferiblemente 70 mg/dl, pero no se excluye si es superior <i>Exclusión (cardiovascular)</i> ■ TG > 400 mg/dl Media de edad 60,3±9,1 años 20% mujeres 12% no blancos	<i>Criterio principal de valoración del CRE</i> No se indica <i>Criterio de valoración secundario del CRE</i> No se indica <i>Criterio principal de valoración del estudio</i> Muerte por enfermedad coronaria, IM no mortal, ictus isquémico, angina inestable o paro cardíaco con reanimación. ■ HR: 1,04 (0,93-1,16) ■ Tasas de eventos 9,2% frente a 9,1%, p = 0,52	■ La media de la PAS se mantuvo en aproximadamente 0,6 mm Hg más con dalcetrapib en comparación con el placebo (p < 0,001) ■ Mayor incidencia de hipertensión con el dalcetrapib (7,3% frente a 6,5%) pero menor diferencia en la notificación de hipertensión como evento grave (0,6% frente a 0,3%) ■ Mayor incidencia de diarrea, 6,8 frente a 4,3
<b>REVEAL</b> The HPS3/ TIMI55-REVEAL Collaborative Group (7) 28847206	30.449 Mediana de seguimiento 4,1 años <i>Adherencia</i> ■ Tratamiento activo 84,9% ■ Placebo 84,7% ■ Basado en la adherencia notificada por el propio participante a ≥ 80% del tratamiento programado	Anacetrapib 100 mg al día Se ajustó la dosis de atorvastatina para alcanzar un C-LDL < 77 mg/dl	<i>Inclusión</i> ■ Adultos de edad > 50 años ■ Antecedentes de IM, EAP, enfermedad aterosclerótica cerebrovascular o DM con enfermedad coronaria sintomática <i>Exclusión (cardiovascular)</i> ■ SCA o ictus < 3 meses antes de la asignación aleatoria ■ Intervención de revascularización coronaria programada Media de edad 67 ± 8 años 18,1% mujeres No se indica la participación de individuos no blancos 28,3% de participantes en China	<i>Criterio principal de valoración del CRE</i> ■ HR: 0,93 (IC del 95%: 0,87-1,00) ■ Tasas de eventos 9,8% frente a 10,5%, p = 0,05 ■ RRA: 0,7% ■ NNT: 142 <i>Criterio de valoración secundario del CRE*</i> ■ HR: 0,93 (IC del 95%: 0,88-0,99) ■ Tasas de eventos 13,6% frente a 14,5%, p = 0,02 ■ RRA: 0,9% ■ NNT: 111	■ Incidencia de DM de nueva aparición inferior en el grupo de anacetrapib en comparación con el grupo de placebo (5,3% frente a 6,0%; p = 0,0496) ■ Tasa ligeramente superior de elevaciones moderadas de creatinina cinasa (10-40 × LSN) con el anacetrapib en comparación con el placebo (14 casos frente a 9 casos, en ambos casos 0,1%); tasa ligeramente inferior de elevaciones más graves (> 40 × LSN) 0% frente a 0,1% ■ Filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> aparecida en más pacientes con anacetrapib que con placebo (11,5% frente a 10,6%, p = 0,04) ■ Valor ligeramente superior con anacetrapib en comparación con el placebo en la PAS (en 0,7 mm Hg) y en la PAD (en 0,3 mm Hg) en la visita final. ■ No hubo diferencia significativa en las tasas de eventos adversos graves atribuidos a la hipertensión (1,0% con anacetrapib frente a 0,9% en el grupo de placebo)

Continúa en la página siguiente

**TABLA 2** Continúa

Estudio	Tamaño muestral, duración del estudio, adherencia	Fármaco evaluado, estatina utilizada	Población del estudio	Criterios de valoración principal y secundario	Eventos adversos mayores
<b>IMPROVE-IT</b> Cannon et al, 2015 (2) 26039521	18.144 Mediana de seguimiento 6 años <i>Adherencia</i> Tratamiento activo 58% Placebo 58% Adherencia notificada tras una mediana de 6 años	Ezetimiba 10 mg al día Simvastatina 40 mg, con opción de aumento a 80 mg si el C-LDL es > 79 mg/dl. Después de junio de 2011, tan solo se permitió la dosis de 40 mg dada la reglamentación de la FDA	<i>Inclusión</i> ■ Edad ≥ 50 años ■ Hospitalizados por un SCA en los 10 días previos ■ LDL ≥ 50 mg/dl pero ≤ 125 mg/dl si no hay tratamiento hipolipemiente previo ■ LDL ≥ 50 mg/dl pero ≤ 100 mg/dl si hay > 4 sem de tratamiento hipolipemiente ■ TG ≤ 350 mg/dl <i>Exclusión</i> ■ Inestabilidad clínica ■ CABG como tratamiento para el evento índice de SCA ■ Tratamiento previo con estatinas de intensidad superior a la de simvastatina en dosis de 40 mg (es decir, simvastatina en dosis de 80 mg, atorvastatina en dosis ≥ 40 mg o rosuvastatina a cualquier dosis) Media de edad 63,6 ± 9,8 años 24% mujeres 16% no blancos	<i>Criterio principal de valoración del CRE</i> ■ HR: 0,90 (IC del 95%: 0,84-0,96) ■ Tasas de eventos (20,4% frente a 22,2%), p = 0,003 ■ RRA: 1,8% ■ NNT: 56 <i>Criterio de valoración secundario del CRE</i> ■ HR: 0,94 (IC 95%: 0,89-0,99) ■ Tasas de eventos (32,7% frente a 34,7%) p = 0,016 ■ RRA: 2% ■ NNT: 50	No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de elevaciones de la ALT > 3 × LSN, las tasas de eventos adversos relacionados con la vesícula biliar, colecistectomía, eventos adversos de tipo muscular o cáncer de nueva aparición o recaída o agravamiento del existente
<b>AIM-HIGH</b> Boden et al (15) 22085343	3.414 Media de seguimiento 3 años <i>Adherencia</i> ■ Tratamiento activo 74,6% ■ Placebo 79,9% ■ Basado en las tasas de abandono; de los que continuaban con el tratamiento ■ El 90% de los tratados con niacina y el 93,3% de los tratados con placebo tomaron ≥ 75% del fármaco del estudio	1,5-2 g de niacina de liberación prolongada Simvastatina en dosis de 40-80 mg una vez al día, más ezetimiba en dosis de 10 mg una vez al día, si es necesario, para mantener el C-LDL en 40-80 mg/dl	<i>Inclusión</i> ■ Edad ≥ 45 años ■ ECV establecida (enfermedad coronaria estable documentada, enfermedad cerebrovascular o carotídea o EAP) ■ HDL baja (< 40 mg/dl en los varones, < 50 mg/dl en las mujeres) ■ TG 150-400 mg/dl ■ C-LDL < 180 mg/dl si no tomaba estatinas antes del estudio <i>Exclusión</i> En las 4 sem previas a la inclusión, habían sido hospitalizados por un SCA o se les había practicado una intervención de revascularización programada o si habían tenido un ictus en las 8 sem previas	<i>Criterio principal de valoración del CRE</i> No se indica <i>Criterio de valoración secundario del CRE</i> No se indica <i>Criterio principal de valoración del estudio:</i> muerte por enfermedad coronaria, IM no mortal, ictus isquémico, hospitalización por SCA o revascularización cerebral o coronaria debida a síntomas ■ HR: 1,02 (IC del 95%: 0,87-1,21) ■ Tasas de eventos (16,4% frente a 16,2%) p = 0,8 ■ RRA: Sin reducción del riesgo ■ NNT: n. d.	Tasas superiores con niacina en comparación con el placebo de: ■ Rubefacción, prurito (6,1% frente a 2,5%) ■ Síntomas gastrointestinales (1,5% frente a 0,7%) ■ Glucemia aumentada (1,5% frente a 0,8%)
<b>HPS2 THRIVE</b> (HPS2-THRIVE Collaborative Group) (8) 25014686	25.673 Mediana de seguimiento 3,9 años <i>Adherencia</i> ■ Tratamiento activo 69,9% ■ Placebo 80,1% ■ Basado en la adherencia notificada por el propio paciente a ≥ 80% del fármaco del estudio	2 g de niacina de liberación prolongada más 40 mg de laropirant al día	<i>Inclusión</i> ■ Edad 50-80 años ■ IM previo, enfermedad cerebrovascular, EAP o DM con signos de enfermedad coronaria sintomática <i>Exclusión</i> ■ < 3 meses tras un SCA, IM o ictus ■ Tratamiento con simvastatina en dosis de 80 mg más ezetimiba, atorvastatina en dosis de 20-80 mg, o rosuvastatina en dosis de 10-40 mg	<i>Criterio principal de valoración del CRE</i> No se indica <i>Criterio de valoración secundario del CRE</i> No se indica <i>Criterio principal de valoración del estudio</i> Primer evento vascular mayor, definido como un evento coronario mayor (IM no mortal o muerte por causas coronarias), ictus de cualquier tipo o revascularización coronaria o no coronaria ■ HR: 0,96 (IC del 95%: 0,90-1,03) ■ Tasas de eventos (13,2% frente a 13,7%) p = 0,29 ■ RRA: n. d. ■ NNT: n. d.	DM de nueva aparición Empeoramiento del control de la glucemia ■ Sistema gastrointestinal (exceso absoluto, 1,0%; p < 0,001) ■ Sistema musculoesquelético (exceso absoluto, 0,7%; p < 0,001) ■ Piel (exceso absoluto, 0,3%; p = 0,003) ■ Infección (exceso absoluto, 1,4%; p < 0,001) ■ Hemorragia (exceso absoluto, 0,7%; p < 0,001)



TABLA 2 Continúa

Estudio	Tamaño muestral, duración del estudio, adherencia	Fármaco evaluado, estatina utilizada	Población del estudio	Criterios de valoración principal y secundario	Eventos adversos mayores
<b>FOURIER</b> (Sabatine et al) (12) 25773607	27.564 Mediana de seguimiento 2,2 años <i>Adherencia</i> ■ Tratamiento activo 88% ■ Placebo 87% ■ Basado en el número de pacientes que toman la medicación del estudio; no se presentan detalles de la adherencia	Evolocumab en dosis de 140 mg cada 2 sem o de 420 mg una vez al mes ■ Estatina de alta intensidad 69,5% ■ Estatina de intensidad moderada 30,2%	<i>Inclusión</i> ■ Edad 40-85 años ■ ECVA clínicamente evidente (IM previo, ictus no hemorrágico o EAP sintomática) ■ C-LDL en ayunas más reciente $\geq 70$ mg/dl o C-no-HDL $\geq 100$ mg/dl después de $\geq 2$ semanas de tratamiento hipolipemiente estable ■ TG en ayunas $< 400$ mg/dl ■ MÁS ■ Como mínimo 1 factor de riesgo mayor (DM, edad $> 65$ años, IM o ictus no hemorrágico previo en los últimos 6 meses, tabaquismo diario actual, antecedentes de IM, ictus, EAP sintomática) ■ O bien 2 factores de riesgo menores (antecedentes de revascularización no debida a un IM, estenosis residual $> 40\%$ en $\geq 2$ vasos grandes, C-HDL más reciente $< 40$ mg/dl en los varones y $< 50$ mg/dl en las mujeres, PCRas más reciente $> 2,0$ mg/l, C-LDL más reciente $\geq 130$ mg/dl o C-no-HDL $\geq 160$ mg/dl, síndrome metabólico) <i>Exclusión (cardiovascular)</i> ■ IM o ictus en las 4 semanas previas ■ Clase III o IV de la NYHA o valor más reciente de la fracción de eyección $< 30\%$ ■ Cualquier ictus hemorrágico previo ■ PA no controlada ■ Taquicardia ventricular no controlada o recurrente Media de edad $62,5 \pm 9,1$ años 25% mujeres 15% no blancos	<i>Criterio principal de valoración del CRE</i> ■ HR: 0,80 (IC del 95%: 0,73-0,88) ■ Tasas de eventos (5,9% frente a 7,4%) $p < 0,001$ ■ RRA: 1,5% ■ NNT: 67 <i>Criterio de valoración secundario del CRE</i> ■ HR: 0,85 (IC del 95%: 0,79-0,92) ■ Tasas de eventos (9,8% frente a 11,3%), $p < 0,001$ ■ RRA: 1,5% ■ NNT: 67	Reacciones en el lugar de inyección más frecuentes con el evolocumab (2,1% frente a 1,6%), el 90% se consideraron leves, el 0,1% de cada grupo abandonaron el tratamiento a causa de una reacción

ción del riesgo de ECVA con el empleo de ezetimiba. Aproximadamente una cuarta parte de la población del estudio IMPROVE-IT fue considerada de alto riesgo, en función de la presencia de como mínimo 3 indicadores de riesgo. En los participantes de alto riesgo, la RRA fue del 6,3% (IC del 95%: 2,3%-9,7%) a lo largo de 6 años con el empleo de ezetimiba en comparación con el placebo, con un NNT de 16. En cambio, el 45% de la población del estudio no tenía más de 1 indicador de riesgo y no presentó una reducción significativa del riesgo con el uso de ezetimiba en comparación con el placebo (valor de  $p$  para la interacción = 0,01). En términos generales, el estudio IMPROVE-IT mostró que la ezetimiba producía una reducción modesta del riesgo de ECVA a lo largo de 7 años de

seguimiento, cuando se aplicaba ampliamente en una población que había sufrido un SCA y que recibía un tratamiento de base con estatinas.

#### Inhibidores de PCSK9

La PCSK9 es una proteína secretada que se une a los receptores de LDL, con lo que acelera su degradación. Se ha demostrado que los individuos que presentan mutaciones de pérdida de función del gen PCSK9 tienen unas concentraciones de C-LDL a lo largo de la vida inferiores, así como una notable reducción de las tasas de eventos de ECVA (17). Se están desarrollando diversas estrategias terapéuticas para inhibir la PCSK9; sin embargo, se han realizado ECA a gran escala con criterios de valora-

**TABLA 2** Continúa

Estudio	Tamaño muestral, duración del estudio, adherencia	Fármaco evaluado, estatina utilizada	Población del estudio	Criterios de valoración principal y secundario	Eventos adversos mayores
<b>SPIRE-1 y SPIRE-2</b> (Ridker et al) (3) 28304242 Estudio interrumpido prematuramente a causa de anticuerpos antifármaco elevados que atenuaron la reducción de las LDL	SPIRE-1 ■ 16.817 ■ Mediana de seguimiento 7 meses <i>Adherencia</i> ■ No se indica SPIRE-2 ■ 10.621 ■ Mediana de seguimiento 12 meses <i>Adherencia</i> ■ No se indica	Bococizumab en dosis de 150 mg por vía subcutánea cada 2 sem SPIRE-1 ■ 99,1% con alguna estatina ■ 91,7% con estatinas en dosis altas SPIRE-2 ■ 83,2% con alguna estatina ■ 73,3% en dosis altas	<i>Inclusión en ambos estudios</i> ■ Evento cardiovascular previo o antecedentes de DM, ERC o EAP con características de riesgo cardiovascular adicionales o antecedentes de HF ■ Si no hay eventos CV previos, se requiere ≥ 1 factor de riesgo adicional (antecedentes de tabaquismo, C-HDL < 40 mg/dl, proteína C reactiva de alta sensibilidad > 2,0 mg/l, lipoproteína(a) > 50 mg/dl, microalbuminuria o signos de estenosis coronaria asintomática en las exploraciones de diagnóstico por la imagen cardíacas) y edad ≥ 50 años en los varones y ≥ 60 años en las mujeres; el valor de corte de la edad en los pacientes con HF fue ≥ 35 años en los varones y ≥ 45 años en las mujeres Criterios de inclusión adicionales en el estudio <i>SPIRE-1</i> ■ Atorvastatina, ≥ 40 mg al día; rosuvastatina, ≥ 20 mg al día; o simvastatina, ≥ 40 mg ■ C-LDL ≥ 70 mg/dl <i>SPIRE-2</i> Se acepta la intolerancia a las estatinas C-LDL > 100 mg/dl	(Todas las tasas de eventos se expresan por 100 años-persona) SPIRE-1 <i>Criterio principal de valoración del CRE</i> ■ HR: 1,03 (IC del 95%: 0,82-1,30) ■ Tasas de eventos 2,49 frente a 2,59, p = 0,78 ■ RRA y NNT: n. d. <i>Criterio de valoración secundario del CRE</i> ■ HR: 0,99 (IC del 95%: 0,80-1,22) ■ Tasas de eventos 3,01 frente a 3,02, p = 0,94 ■ RRA y NNT: n. d. SPIRE-2 <i>Criterio principal de valoración del CRE</i> ■ HR: 0,74 (IC del 95%: 0,60-0,92) ■ Tasas de eventos 2,66 frente a 3,57, p = 0,007 ■ RRA: 0,91 ■ NNT: 110 <i>Criterio de valoración secundario del CRE</i> ■ HR: 0,79 (IC del 95%: 0,65-0,97) ■ Tasas de eventos 3,32 frente a 4,19, p = 0,019 ■ RRA: 0,87 ■ NNT: 115	Reacciones en el lugar de inyección mayores con el bococizumab, 10,2% frente a 1,3%
<b>ODYSSEY OUTCOMES</b> (Schwartz et al) (5)	18.924 Mediana de seguimiento 2,8 años <i>Adherencia</i> ■ Tratamiento activo 96,4% ■ Placebo 96,6% ■ Basado en las tasas de abandono del estudio	Alirocumab en dosis de 75-150 mg cada 2 sem Se ajustó la dosis del fármaco para alcanzar un objetivo de LDL de 25-50 mg/dl; cambio a un placebo si se alcanzaba un valor de LDL < 15 mg/dl Estatina de alta intensidad en el 88,6% Intensidad baja o moderada en el 8,8%	<i>Inclusión</i> ■ Edad > 40 años ■ SCA en los últimos 1-12 meses ■ LDL ≥ 70 mg/dl o no-HDL ≥ 100 mg/dl o apoB ≥ 80 mg/dl ■ Estatina de alta intensidad ≥ 2 semanas <i>Exclusión (cardiovascular)</i> ■ Hipertensión no controlada ■ Insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA ■ Fracción de eyección < 25% ■ TG > 400 mg/dl Media de edad 58 años 25% mujeres No se indica la participación de individuos no blancos	<i>Criterio principal de valoración del CRE</i> ■ HR: 0,85 (IC del 95%: 0,78, 0,93) ■ Tasas de eventos 9,5% frente a 11,1%, p < 0,001 ■ RRA: 1,6% ■ NNT: 63 <i>Criterio de valoración secundario del CRE†</i> ■ HR: 0,87 (IC del 95%: 0,81, 0,94) ■ Tasas de eventos 13,7% frente a 15,6%, p < 0,001 ■ RRA: 1,9% ■ NNT: 53	Reacción en el lugar de inyección 3,8% frente a 2,1%, HR: 1,82 (IC del 95%: 1,54-2,17)

\*Los criterios de valoración incluyeron tan solo la muerte coronaria, no la muerte por ECV.

† Incluye tan solo la muerte por enfermedad coronaria, no la muerte por ECV.

ACC indica American College of Cardiology; SCA, síndrome(s) coronario(s) agudo(s); ALT, alanina aminotransferasa; apoB, apolipoproteína B; RRA, reducción del riesgo absoluto; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; PA, presión arterial; CABG, cirugía de bypass arterial coronario; EC, enfermedad arterial coronaria; IC, intervalo de confianza; ERC, enfermedad renal crónica; PCR, proteína C reactiva; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; PAD, presión arterial diastólica; DM, diabetes mellitus; CRE, comité de revisión de la evidencia; FDA, Food and Drug Administration de Estados Unidos; HF, hipercolesterolemia familiar; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HR, hazard ratio; PCRas, proteína C reactiva de alta sensibilidad; i.v., intravenoso; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; IM, infarto de miocardio; NNT, número necesario a tratar; NYHA, New York Heart Association; EAP, enfermedad arterial periférica; ICP, intervención coronaria percutánea; PAS, presión arterial sistólica; TG, triglicéridos; y LSN, límite superior de la normalidad.

ción clínicos tan solo para los tratamientos de anticuerpos monoclonales.

En los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2 se incluyó a pacientes con una ECVA conocida o un riesgo elevado de ECVA, y se les trató con bococizumab en dosis de 150 mg admi-

nistradas por vía subcutánea cada 2 semanas en comparación con un placebo (tabla 2) (3). Los dos ensayos tuvieron algunas pequeñas diferencias en sus criterios de inclusión. En el estudio SPIRE-1 se incluyó a un total de 16.817 individuos con una concentración de C-LDL de

Continúa en la página siguiente

**FIGURA 2** Evaluación del riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para los ensayos seleccionados por el comité de revisión de la evidencia

Estudio (Medicación)	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultación de la asignación	Enmascaramiento de participantes, personal y evaluación del resultado (mortalidad)	Enmascaramiento de participantes, personal y evaluación del resultado	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva	Otros sesgos	Pertinencia de muestra del estudio, intervenciones, criterios de valoración, período de seguimiento y contexto	Fidelidad — Evaluación de la monitorización, protocolo, adherencia y validez de los datos
ACCELERATE (Evacetrapib)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
dal-OUTCOMES (Dalcetrapib)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
REVEAL (Anacetrapib)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
IMPROVE-IT (Ezetimiba)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
AIM-HIGH (Niacina)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
HPS-2 THRIVE (Niacina/Laropirant)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
SPIRE-1	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
SPIRE-2 (Bococizumab)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
FOURIER (Evolocumab)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
ODYSSEY OUTCOMES (Alirocumab)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

Código de colores para las estimaciones del sesgo: Verde (< 10%, riesgo bajo), amarillo (10% a 15%, riesgo leve) y rojo (> 15%, riesgo moderado). Los ensayos clínicos fueron los siguientes: ACCELERATE (Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes) dal-OUTCOMES (Study of RO4607381[dalcetrapib] in Stable Coronary Heart Disease Patients with Recent Acute Coronary Syndrome) REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid Modification) IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides Impact on Global Health Outcomes) HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) SPIRE-1 and SPIRE-2 (Evaluation of Bococizumab in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects) FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab).

≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l), y en el estudio SPIRE-2 se incluyó a 10.621 individuos con una concentración de C-LDL de ≥ 100 mg/dl (≥ 2,6 mmol/l). En el estudio SPIRE-1 se exigió un tratamiento de base con al menos 40 mg de atorvastatina, 20 mg de rosuvastatina o 40 mg de simvastatina, mientras que el 16,8% de los participantes en el estudio SPIRE-2 tenían una intolerancia a las estatinas. En consecuencia, la concentración inicial de C-LDL en el estudio SPIRE-1 fue inferior a la observada en el estudio SPIRE-2 (93,8 mg/dl frente a 133,9 mg/dl (2,4 frente a 3,5 mmol/l)).

Después de una mediana de seguimiento de 7 meses en el estudio SPIRE-1 y de 12 meses en el estudio SPIRE-2, el promotor del ensayo abandonó el desarrollo del boco-

cizumab y detuvo los ensayos de forma prematura debido a que se observó un título elevado de anticuerpos antifármaco dirigidos contra el bococizumab que atenuaba la reducción del C-LDL. En el conjunto de los dos ensayos, el C-LDL se redujo en un 56% a las 12 semanas pero luego este se redujo a un 41,8% a las 52 semanas (tabla 3). No se observó reducción alguna en las tasas de eventos con bococizumab en el estudio SPIRE-1. Sin embargo, en el estudio SPIRE-2 se observó una RRA del 0,91% [2,66% [tratamiento activo] frente al 3,57% [placebo] de eventos por 100 años-persona, p = 0,007] por lo que respecta al criterio principal de valoración PICOTS, y una RRA del 0,87% [3,32% [tratamiento activo] frente al 4,19% [placebo], p = 0,012] en lo relativo al criterio de valoración

**TABLA 3**

**Valor inicial y cambio de los lípidos y otros marcadores séricos con la adición de una medicación liporreguladora al tratamiento de estatinas**

Estudio	C-LDL* (mg/dl)	C-HDL* (mg/dl)	Triglicéridos* (mg/dl)	Marcadores séricos adicionales
dal-OUTCOMES (Schwartz et al) (14)	<u>Inicial</u> Dalcetrapib 76,4 ± 26,4 Placebo 75,8 ± 25,9 Sin efecto apreciable durante el estudio	<u>Inicial</u> Dalcetrapib 42,5 ± 11,7 Placebo 42,2 ± 11,5 <u>% de cambio</u> Aumento respecto al valor inicial en un 4%-11% con el placebo frente a un 31%-40% con dalcetrapib	<u>Inicial</u> Dalcetrapib 134,2 ± 73,6 Placebo 133,0 ± 73,6 <u>% de cambio</u> Aumento respecto al valor inicial en un 6%-17% con el placebo frente a un 4%-10% con dalcetrapib	<b>Mediana de % de cambio de la PCRas a los 3 meses</b> 18% de aumento con dalcetrapib en comparación con el placebo
ACCELERATE (Lincoff et al) (6)	<u>Inicial</u> Evacetrapib 81,6 ± 28,4 Placebo 81,1 ± 27,8 <u>Cambio a los 3 meses</u> Evacetrapib -31,1 ± 27,6% Placebo +6,0 ± 29,0%	<u>Inicial</u> Evacetrapib 45,3 ± 11,7 Placebo 45,3 ± 11,7 <u>Cambio a los 3 meses</u> Evacetrapib 133,2 ± 57,2 Placebo 1,6 ± 17,5	<u>Mediana (RIC) inicial</u> Evacetrapib 128 (95-179) Placebo 128 (94-178)	<b>Lp(a)</b> <u>Valor inicial nmol/L (RIC)</u> Evacetrapib 29,1 (11,1-106,8) Placebo 29,1 (10,8-108,1) <u>% de cambio</u> Evacetrapib -22,3 (-50,6 a 0) Placebo 0 (-15,4 a 14,9) <b>Mediana de % de cambio de la PCRas a los 3 meses</b> Evacetrapib 8,6 (-27,0-63,3) frente a placebo 0 (-32,1-52,4) p < 0,001
REVEAL (The HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group) (7)	<u>Inicial</u> 61 ± 15 en ambos grupos <u>Punto medio del estudio</u> Anacetrapib 38 Placebo 64 41% de disminución con anacetrapib	<u>Inicial</u> 40 ± 10 en ambos grupos <u>Punto medio del estudio</u> Anacetrapib 85 Placebo 42 Aumento del 104% con anacetrapib	<u>Inicial</u> No se indica <u>Punto medio del estudio</u> Anacetrapib 136 Placebo 146	Concentraciones iniciales de <b>apoB</b> , <b>Lp(a)</b> no indicadas <u>ApoB en el punto medio del estudio</u> Anacetrapib 54 mg/dl Placebo 66 mg/dl <u>Lp(a) en el punto medio del estudio</u> Anacetrapib 43 nmol/l Placebo 58 nmol/l
HPS-2 THRIVE (HPS2-THRIVE Collaborative Group) (8)	<u>Inicial</u> 63 ± 17 A lo largo de 4 años, disminución de 10 mg/dl con niacina/laropiprant	<u>Inicial</u> 43,9 ± 11,2 A lo largo de 4 años, aumento de 6 mg/dl con niacina/laropiprant	No se indican los valores iniciales A lo largo de 4 años, disminución de 33 mg/dl con niacina/laropiprant	No se indican las concentraciones iniciales de <b>apoB</b> . A lo largo de 4 años, disminución de 7 mg/dl con niacina/laropiprant No se indican los valores iniciales de <b>Lp(a)</b> . Al cabo de 1 año, se alcanzaron niveles inferiores con niacina/laropiprant (50,7 ± 2,3) en comparación con el placebo (60,3 ± 2,6), p = 0,006
AIM-HIGH (Boden et al) (15)	<u>Inicial</u> 74,0 ± 22,7 <u>Año 3</u> Niacina 65,2 ± 21,8 Placebo 68,3 ± 19,3	<u>Inicial</u> 34,9 ± 5,6 <u>Año 3</u> Niacina 44,1 ± 11,3 Placebo 39,1 ± 7,7	<u>Inicial</u> 163 <u>Año 3</u> Niacina 120 Placebo 152	<b>ApoB</b> <u>Inicial</u> 82,9 ± 20,7 <u>Año 3</u> Niacina 70,4 ± 19,7 Placebo 77,6 ± 16,9 <u>Lp(a) (RIC) inicial</u> Niacina 36,0 (13,4-126,3) Placebo 32,6 (13,1-120,3) <u>Lp(a) año 1</u> Niacina 27,1 (8,3-106,5) Placebo 30,6 (10,9-121,1)
IMPROVE-IT (Cannon et al) (2)	<u>Mediana (RIC) inicial en ambos grupos</u> 95,0 (79,0-110,2) <u>1 año</u> Ezetimiba 50,0 (39,0-62,0) Placebo 67,0 (55,0-81,0) 24% de reducción adicional con ezetimiba en comparación con el placebo	<u>Mediana (RIC) inicial en ambos grupos</u> 40,0 (33,0-49,0) <u>1 año</u> Ezetimiba 47,0 (40,0-56,0) Placebo 46,0 (39,0-55,0)	<u>Mediana (RIC) inicial</u> Ezetimiba 120,0 (85,0-172,0) Placebo 121,0 (85,0-172,0) <u>1 año</u> Ezetimiba 104,0 (77,0-143,0) Placebo 116,0 (84,0-165,0) p < 0,001	<b>ApoB</b> <u>Inicial</u> 91,0 (78,0-106,0) en ambos grupos <u>1 año</u> Ezetimiba 67,0 (56,0-81,0) Placebo 79,0 (67,0-93,0) p < 0,001
SPIRE-1 y SPIRE-2* (Ridker et al) (3) Estudio interrumpido prematuramente a causa de anticuerpos antifármaco elevados que atenuaron la reducción de las LDL	SPIRE-1 inicial 93,8 SPIRE-2 inicial 133,9 <u>% de cambio a 1 año</u> SPIRE-1 -44,9% Bococizumab +6,5% Placebo SPIRE-2 -40,6% Bococizumab +2,6% Placebo	SPIRE-1 inicial 47,4 SPIRE-2 inicial 47,3 <u>% de cambio a 1 año</u> SPIRE-1 +7,6% Bococizumab +2,5% Placebo SPIRE-2 +8,6% Bococizumab +2,6% Placebo	SPIRE-1 inicial 124,8 SPIRE-2 inicial 154 <u>% de cambio a 1 año</u> SPIRE-1 -4,6% Bococizumab +9,0% Placebo SPIRE-2 -8,0% Bococizumab +4,6% Placebo	<b>ApoB</b> SPIRE-1 inicial 80,1 SPIRE-2 inicial 105,8 <u>% de cambio a 1 año</u> SPIRE-1 -48,4% Bococizumab +5,1% Placebo SPIRE-2 -40,6% Bococizumab +2,6% Placebo <b>Lp(a)</b> SPIRE-1 inicial 18,8 SPIRE-2 inicial 19,9 <u>% de cambio a 1 año</u> SPIRE-1 -23,7% Bococizumab +5,8% Placebo SPIRE-2 -19,0% Bococizumab +5,9% Placebo

Continúa en la página siguiente

TABLA 3 Continúa

Estudio	C-LDL* (mg/dl)	C-HDL* (mg/dl)	Triglicéridos* (mg/dl)	Marcadores séricos adicionales
FOURIER (Sabatine et al) (4)	Inicial (RIC) 92 (80-109) en ambos grupos <u>Mediana (RIC) a las 48 sem</u> Evolocumab 30 (19-46) Placebo 88 <u>% de cambio a las 48 sem</u> Evolocumab disminución del 59% (IC del 95%: 58%-60%) Placebo disminución del 4,3% A las 48 sem, C-LDL < 25 mg/dl en el 42% de los pacientes tratados con evolocumab frente a < 0,1% de los tratados con placebo (p < 0,001)	Inicial (RIC) 44 (37-53) en ambos grupos <u>Mediana de % de cambio a las 48 sem</u> Evolocumab aumento del 8,4% Placebo aumento del 0,3%	Inicial (RIC) 134 (101-183) evolocumab 133 (99-181) placebo <u>Mediana de % de cambio a las 48 sem</u> Evolocumab disminución del 16,2% Placebo disminución del 0,7%	<b>Lp(a)</b> Inicial Placebo 37 (13-164) Evolocumab 37 (13-166) Disminución del 26,9% con evolocumab, sin cambios con placebo (p < 0,001) <b>ApoB</b> Aumento del 2,7% con placebo Reducción del 46% con evolocumab (p < 0,001) La PCR fue de 1,7 mg/l (RIC 0,9-3,6) en la situación inicial y a las 48 sem fue de 1,4 mg/l (RIC 0,7-3,1) en ambos grupos de tratamiento.
ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz et al) (5)	<u>Mediana (RIC) inicial</u> 92 ± 31 en ambos grupos <u>Mediana a los 12 meses</u> Alirocumab 48 Placebo 96 <u>Mediana a los 48 meses</u> Alirocumab 66 Placebo 103	<u>Mediana (RIC) inicial</u> 43 (37-50) Alirocumab 42 (36-50) Placebo	<u>Mediana (RIC) inicial</u> 129 (94-181) Alirocumab 129 (95-183) Placebo	<b>ApoB</b> inicial 83 ± 21 Alirocumab 83 ± 22 Placebo <b>Lp(a)</b> Mediana inicial (RIC) 21 (7-59) Alirocumab 22 (7-60) Placebo

\*Las concentraciones se expresan en forma de media ± desviación estándar, salvo que se indique lo contrario.

ACC indica American College of Cardiology; apoB, apolipoproteína B; IC, intervalo de confianza; PCR, proteína C reactiva; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; PCRas, proteína C reactiva de alta sensibilidad; RIC, rango intercuartílico; Lp(a), lipoproteína(a); y C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

secundario PICOTS. Las tasas de eventos adversos graves fueron similares en los 2 grupos. Sin embargo, hubo una tasa más alta de reacciones en el lugar de inyección (10,4% con el tratamiento activo frente a 1,3% con el placebo, p < 0,001) con el bococizumab. Las tasas de migrañas, diabetes mellitus de nuevo diagnóstico y cataratas fueron similares en los 2 grupos, al igual que ocurrió con las concentraciones de enzimas en plasma (aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), creatinina cinasa).

En el ensayo FOURIER se incluyó a un total de 27.564 pacientes de entre 40 y 85 años de edad, con una ECV clínicamente manifiesta (es decir, IM, ictus no hemorrágico o EAP sintomática) y otros factores de riesgo adicionales. Se asignó a los participantes aleatoriamente el tratamiento con evolocumab (140 mg mediante inyección subcutánea cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes) o bien un placebo indistinguible (tabla 2) (4). Los pacientes presentaron una concentración de C-LDL en ayunas de  $\geq 70$  mg/dl ( $\geq 1,8$  mmol/l) o una concentración de colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (C-no-HDL) de  $\geq 100$  mg/dl ( $\geq 2,6$  mmol/l) con el empleo de una estatina a la dosis máxima tolerada, con o sin ezetimiba. Es de destacar que el 69% estaban en tratamiento con una estatina de alta intensidad, un 30% tomaban una estatina de intensidad moderada y a un 5% se les trataba con ezetimiba. Los participantes tenían una enfermedad vascular estable, y habían sufrido un IM (81%) o un ictus (20%) una mediana de aproximadamente 3,3 años antes

de la inclusión en el estudio; se excluyó a los que habían sufrido un IM o un ictus en las 4 semanas previas a la inclusión. La mediana de duración del seguimiento fue de 2,2 años.

La mediana de concentración de C-LDL en la situación inicial fue de 92 mg/dl y se redujo en un 59% hasta llegar a una mediana de 30 mg/dl en el grupo de tratamiento activo a las 48 semanas (tabla 3). En el grupo de evolocumab hubo también una reducción del C-no-HDL de un 51%, de la lipoproteína(a) de un 27% y de los triglicéridos de un 16%, así como un aumento del C-HDL de un 8%. El criterio de valoración principal PICOTS se dio en un 5,9% de los participantes del grupo de tratamiento activo frente a un 7,4% de los del grupo de placebo (HR: 0,80; IC del 95%: 0,73-0,88; p < 0,001; RRA: 1,5%; NNT: 67), sin que se apreciara ninguna diferencia en la mortalidad por ECV ni en la mortalidad por cualquier causa. El criterio de valoración secundario PICOTS se dio en un 9,8% y un 11,3% de los participantes del grupo de evolocumab y el grupo de placebo, respectivamente (HR: 0,85; IC del 95%: 0,79-0,92; p < 0,001; RRA: 2,5%; NNT: 40). Los eventos adversos graves fueron comparables en los dos grupos de tratamiento del ensayo (24,8% frente a 24,7%), y tan solo las reacciones en el lugar de inyección fueron más frecuentes con el tratamiento de evolocumab (2,1% frente a 1,6%). No hubo diferencias en las tasas de diabetes mellitus, eventos adversos de tipo muscular o elevaciones de las pruebas de la función hepática (18). El riesgo de eventos neurocognitivos fue similar en los dos grupos, tanto

en el conjunto del ensayo como en un subgrupo de participantes en los que se realizaron pruebas cognitivas más detalladas (19). No hubo indicio alguno de efectos nocivos en el 10% de participantes con una concentración de C-LDL de < 10 mg/dl durante el estudio (20).

En el ensayo FOURIER se evaluó a una población de pacientes con unas concentraciones de C-LDL subóptimas a pesar del empleo del máximo tratamiento tolerado con estatinas, de modo que la mayoría tomaban estatinas de alta intensidad. El estudio tuvo unas tasas de abandonos modestas (12% a 13%) que fueron similares en los 2 grupos de tratamiento y las pérdidas del seguimiento fueron mínimas (< 0,1%). La reducción observada en el criterio de valoración principal según la definición de los *Cholesterol Treatment Trialists* fue de tan solo un 20% a pesar de la reducción de 62 mg/dl en la concentración de C-LDL, lo cual era inferior a lo que se hubiera previsto en función de lo indicado por los metanálisis anteriores (11).

Se han presentado otros análisis de subgrupos adicionales del ensayo FOURIER. Se observó que los pacientes del ensayo con una EAP presentaban una reducción del RR similar, con una RRA mayor que la de los pacientes sin EAP. El evolocumab redujo también los eventos mayores en las extremidades en el conjunto de todos los participantes (21). Los participantes con una concentración de proteína C reactiva más alta mostraron también una RRA superior con el tratamiento de evolocumab, lo cual era atribuible a su mayor riesgo inicial de ECVA. En el estudio FOURIER, incluso a una concentración de C-LDL de < 20 mg/dl, hubo una relación monotónica entre la concentración de C-LDL alcanzada y el riesgo de ECVA: un C-LDL inferior con el tratamiento se asoció a un menor riesgo de ECVA (20).

En el ensayo ODYSSEY OUTCOMES se evaluó a pacientes con un SCA reciente (en los 1-12 meses previos [mediana, 2,6 meses] a la inclusión) y una concentración de C-LDL de  $\geq 70$  mg/dl ( $\geq 1,8$  mmol/l) o una concentración de C-no-HDL de  $\geq 100$  mg/dl ( $\geq 2,6$  mmol/l) a pesar de un tratamiento con estatinas, predominantemente de alta intensidad (89%) (tabla 2) (5). Se incluyó a un total de 18.924 pacientes en la asignación aleatoria al tratamiento bisemanal con inyecciones de alirocumab en dosis de 75 mg o 150 mg o de un placebo indistinguible, con el objetivo de alcanzar una concentración de C-LDL de entre 25 mg/dl y 50 mg/dl (0,6 y 1,3 mmol/l). Se realizó, con enmascaramiento, un cambio del tratamiento para pasar a un placebo cuando la concentración de C-LDL era de < 15 mg/dl (< 0,4 mmol/l) (7,7%). La mediana de duración del seguimiento fue de 2,8 años, es decir, ligeramente superior a la del estudio FOURIER.

En el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, la concentración inicial de C-LDL fue de 92 mg/dl (2,4 mmol/l) y las concentraciones se redujeron hasta ser aproximadamente un 48% inferiores a los 12 meses, con unos efectos relativa-

mente persistentes a los 48 meses, mientras que el C-LDL no se modificó con el placebo. Las concentraciones de C-HDL aumentaron unos pocos mg/dl con el tratamiento activo y el promedio de concentración de triglicéridos fue similar en la situación inicial, con una media de aproximadamente 120 mg/dl (3,1 mmol/l) con el tratamiento activo en comparación con 140 mg/dl (3,6 mmol/l) a lo largo de la realización del ensayo (tabla 3) (5). La diferencia menor entre las concentraciones de C-LDL en el análisis según el tratamiento y el de intención de tratar a lo largo del ensayo es atribuible en parte a la reducción del tratamiento, según el diseño del ensayo en los participantes que alcanzaron unas concentraciones de C-LDL de < 15 mg/dl (< 0,4 mmol/l). El criterio de valoración principal PICOTS se dio en un 9,5% y 11,1% de los participantes, respectivamente (HR: 0,85; IC del 95%: 0,78-0,93; RRA: 1,6%; NNT: 63) tras una mediana de seguimiento de 2,8 años, sin extrapolación. La tasa de mortalidad por cualquier causa fue inferior en el grupo de alirocumab (3,5% frente a 4,1%; HR: 0,85; IC del 95%: 0,73-0,98; RRA: 0,6%; NNT: 167). En los análisis de subgrupos predefinidos que se realizaron en los tres estratos definidos según el C-LDL inicial (< 80, 80-100,  $\geq 100$  mg/dl (< 2,1, 2,1-2,6,  $\geq 2,6$  mmol/l)) los participantes tratados con el fármaco activo del grupo de concentración más alta de C-LDL fueron los que presentaron la RRA más alta, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en el beneficio relativo entre los grupos (p para la interacción 0,09). El riesgo de eventos adversos graves, eventos adversos de tipo muscular, elevación de las pruebas de la función hepática y trastornos neurocognitivos no mostró diferencias entre el alirocumab y el placebo. Las reacciones en el lugar de inyección fueron más frecuentes con el alirocumab (3,8% frente a 2,1%).

El ensayo ODYSSEY OUTCOMES confirmó el efecto beneficioso del tratamiento con un anticuerpo monoclonal humano contra la PCSK9 para reducir el riesgo de ECVA. La reducción del RR de un 15% fue similar a la observada en el estudio FOURIER, a pesar de una duración ligeramente mayor del ensayo, con una reducción potente del C-LDL. La reducción de la mortalidad por cualquier causa, que constituye una nueva observación importante con el tratamiento de PCSK9, se consideró atribuible en parte a la inclusión de pacientes con un SCA reciente (ODYSSEY OUTCOMES) en vez de pacientes con una enfermedad isquémica estable crónica (FOURIER).

#### Inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol

La CETP facilita el intercambio de triglicéridos y ésteres de colesterol entre las HDL y las partículas aterógenas que contienen apolipoproteína B. Se ha demostrado que los fármacos que inhiben la CETP reducen significativamente el C-LDL y aumentan el C-HDL; sin embargo, un



ECA del torcetrapib fue interrumpido prematuramente a causa de los efectos colaterales negativos fuera de la diana (22). Para el presente análisis, examinamos ensayos de otros 3 inhibidores de la CETP publicados después de diciembre de 2009. Ninguno de los inhibidores de la CETP mostró una reducción significativa del criterio de valoración principal PICOTS (tabla 2) 6, 7, 14.

En el estudio dal-OUTCOMES, a un total de 15.871 adultos que habían sufrido un SCA reciente se les asignó aleatoriamente el tratamiento con dalcetrapib o con un placebo (14). En la situación inicial, la media de concentración de C-LDL fue de 76 mg/dl (1,9 mmol/l) y la media de concentración de C-HDL fue de 42 mg/dl (1,1 mmol/l) (tabla 3). En el grupo de dalcetrapib, hubo un efecto mínimo en el C-LDL; en cambio, el C-HDL aumentó del 31% al 40%. Después de una mediana de seguimiento de 31 meses, el estudio dal-OUTCOMES fue interrumpido prematuramente por futilidad. No se indicaron las tasas de eventos del criterio principal de valoración PICOTS. El criterio de valoración principal del estudio fue la combinación de la muerte por enfermedad coronaria, un evento coronario grave no mortal (IM, hospitalización por angina inestable con signos objetivos de isquemia miocárdica aguda o paro cardíaco con reanimación) o ictus isquémico (9,1% [placebo] frente a 9,2%; HR: 1,04; IC del 95%: 0,93–1,16). Los adultos del grupo de dalcetrapib presentaban una presión arterial sistólica 0,6 mm Hg superior a la de los asignados aleatoriamente al placebo.

Los análisis *post hoc* del estudio dal-OUTCOMES sugieren que los polimorfismos del gen *ADCY9* desempeñaron un papel importante en el efecto del tratamiento con dalcetrapib. En un estudio de asociación de genoma completo con 5.479 participantes del dal-OUTCOMES, los que tenían un genotipo AA en rs1967309 presentaron un riesgo de eventos cardiovasculares con dalcetrapib un 39% inferior al observado con el placebo, mientras que los que tenían un genotipo GG mostraron un aumento del 27% en el número de eventos con este fármaco (23). El dalcetrapib no redujo de forma significativa el riesgo de ECVA en los individuos con el genotipo heterocigoto AG. Un estudio posterior mostró que el tratamiento con dalcetrapib, en comparación con el de placebo, comportó un aumento de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, sin ninguna mejora de la salida del colesterol en los participantes con los fenotipos GG y AG, pero condujo a unas concentraciones estables de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y a una mejora de la salida del colesterol en los individuos con el genotipo AA (24). La eficacia y la seguridad del dalcetrapib se están investigando actualmente de forma selectiva en el estudio Dal-genE (NCT02525939), un ECA del dalcetrapib en comparación con un placebo en individuos adultos con el genotipo AA que habían sido hospitalizados recientemente por un SCA. No está clara la posibilidad de generalización de los resultados farmaco-

genómicos del estudio dal-OUTCOMES, puesto que no hubo interacción del genotipo de rs1967309 con los resultados de ECVA en un estudio posterior de casos y controles anidado en un ECA en el que se utilizó un inhibidor de CETP diferente, el evacetrapib (25).

En el ensayo ACCELERATE (*Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes*), a un total de 12.092 adultos con un riesgo elevado de ECVA (un SCA en los 30 a 365 días previos, enfermedad aterosclerótica cerebrovascular, EAP o diabetes mellitus con enfermedad coronaria) se les asignó aleatoriamente un tratamiento con evacetrapib en comparación con el placebo; todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con estatinas (6). En la situación inicial, la media de concentración de C-LDL fue de 81,3 mg/dl (2,1 mmol/l) y la media de concentración de C-HDL fue de 41,3 mg/dl (1,1 mmol/l). A pesar de una disminución del 31,1% en el C-LDL y un aumento del 133% en el C-HDL con el evacetrapib, el estudio ACCELERATE fue interrumpido de forma prematura por futilidad, después de una mediana de seguimiento de 28 meses (tasa de eventos del 7,5% frente al 7,2%; HR: 0,97; IC del 95%: 0,85–1,10). La media de la presión arterial sistólica aumentó en 1,2 mm Hg con el evacetrapib.

El estudio REVEAL ha sido el ensayo clínico más grande realizado con un inhibidor de la CETP y el que ha tenido un seguimiento más prolongado hasta la fecha. En el estudio REVEAL, se compararon 100 mg de anacetrapib una vez al día con un placebo en 30.449 adultos con antecedentes de IM, enfermedad aterosclerótica cerebrovascular, EAP o diabetes mellitus con enfermedad coronaria sintomática (7). Todos los participantes fueron tratados también con atorvastatina, con el objetivo de reducir la concentración de C-LDL a < 77 mg/dl (< 1,99 mmol/l). La media de edad fue de 68 años, y un 88% de los participantes tenían antecedentes de enfermedad coronaria. En la situación inicial, la media de concentración de C-LDL fue de 61 mg/dl (1,5 mmol/l), la media de concentración de C-no-HDL fue de 92 mg/dl (2,3 mmol/l) y la media de concentración de C-HDL fue de 40 mg/dl (1,0 mmol/l). Con el tratamiento de anacetrapib, la media de concentración de C-LDL se redujo en 26 mg/dl (0,67 mmol/l) (-41%), la concentración de C-no-HDL se redujo en 17 mg/dl (0,43 mmol/l) (-18%) y la concentración de C-HDL aumentó en 43 mg/dl (1,1 mmol/l) (+103%).

A lo largo de 4 años de seguimiento, la tasa del criterio principal de valoración PICOTS con el anacetrapib en comparación con el placebo fue del 9,1% frente al 9,7% (HR: 0,93; IC del 95%: 0,86–1,00; p = 0,052), con una RRA del 0,6% y un NNT de 160. Los efectos adversos observados en el estudio REVEAL incluyeron una incidencia elevada de elevaciones modestas de la creatinina cinasa (10 a 40 veces el límite superior del intervalo normal)

con el anacetrapib en comparación con el placebo y unas tasas inferiores de elevaciones más intensas de la creatinina sérica (> 40 veces el límite superior del intervalo normal). Los pacientes tratados con anacetrapib presentaron una presión arterial sistólica ligeramente superior (0,7 mm Hg) y una presión arterial diastólica también ligeramente superior (0,3 mm Hg) a la de los tratados con el placebo. La diabetes mellitus de nueva aparición fue menos frecuente en el grupo de anacetrapib que en el grupo placebo (5,3% frente a 6,0%; cociente de tasas, 0,89; IC del 95%: 0,79–1,00;  $p = 0,05$ ). Se observó la aparición de una filtración glomerular estimada de < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en más pacientes del grupo de anacetrapib que del grupo placebo (11,5% frente a 10,6%;  $p = 0,04$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a la aparición de albuminuria. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de cáncer entre los dos grupos. A finales de 2017, el promotor del anacetrapib abandonó el desarrollo del fármaco debido a que los efectos de prevención de la ECVA observados en el ensayo REVEAL fueron modestos.

### Niacina

La niacina aumenta las concentraciones de C-HDL y reduce las de C-LDL y las de triglicéridos. El *Coronary Drug Project*, un ensayo anterior de prevención secundaria en los varones, demostró que la niacina en monoterapia reducía el riesgo a largo plazo de resultados de ECVA en comparación con un placebo (26). De igual modo, los estudios de la niacina o de la niacina de liberación prolongada combinada con estatinas han sugerido una mejora en variables de valoración indirectas, en comparación con las estatinas solas (27, 28). Recientemente se han realizado dos ECA grandes –AIM-HIGH y HPS2-THRIVE– en los últimos años para evaluar el efecto de la adición de niacina al tratamiento de base con estatinas en cuanto a la reducción del riesgo de resultados de ECVA (**tabla 2**) (8, 29).

En el ensayo AIM-HIGH se evaluó el papel de la niacina de liberación prolongada en pacientes con una ECVA establecida que habían alcanzado ya el objetivo pretendido de concentración de C-LDL (29). A un total de 3.414 pacientes se les asignó aleatoriamente niacina (1.500 a 2.000 mg/d) o un placebo, además del tratamiento de las LDL basado en objetivos, con el uso de una estatina y/o ezetimiba. Los pacientes recibieron entre 40 y 80 mg de simvastatina, con o sin ezetimiba, con el objetivo de mantener una concentración de C-LDL de < 80 mg/dl (< 2,0 mmol/l). El seguimiento de los pacientes se mantuvo durante aproximadamente 3 años.

Aunque en el grupo de niacina del estudio AIM-HIGH se demostró un aumento del C-HDL (de 35 a 42 mg/dl [0,9 a 1,08 mmol/l]), junto con una reducción de las concentraciones de triglicéridos y de C-LDL, el ensayo se interrumpió prematuramente por una falta de eficacia

(**tabla 3**). No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento activo y de placebo por lo que respecta a la muerte por ECV o el IM. Las tasas de eventos de una variable de valoración muy parecida al criterio de valoración principal PICOTS fueron del 8,1% con el placebo y del 9,1% con la niacina (HR: 1,13; IC del 95%: 0,90–1,42). Esta variable de valoración principal combinada del estudio AIM-HIGH incluía la muerte por ECV, el IM no mortal, el ictus isquémico, la hospitalización por SCA y la revascularización cerebral o coronaria motivada por síntomas, pero no incluía la muerte por ictus. En términos generales, los efectos adversos graves fueron muy poco frecuentes en este ECA. Hubo más pacientes tratados con niacina que pacientes tratados con placebo que abandonaron la medicación del estudio, en la mayoría de los casos por rubefacción o prurito. No hubo ninguna señal de alarma de interés preocupante en cuanto a la seguridad en ninguno de los dos grupos.

El segundo estudio realizado con niacina fue el HPS2-THRIVE, en el que se evaluaron los efectos de la niacina (en combinación con laropirant, un antagonista de las prostaglandinas, con objeto de reducir la rubefacción) en pacientes con una ECVA establecida que estaban siendo tratados ya con una estatina y/o con ezetimiba (8). A un total de 25.673 adultos en tratamiento con estatinas se les asignó un tratamiento con 2 g de niacina de liberación prolongada más 40 mg/d de laropirant o bien un placebo indistinguible. La mediana de seguimiento fue de 3,9 años, y el criterio principal de valoración fue la aparición del primer evento vascular mayor (IM, muerte por enfermedad coronaria, ictus o revascularización).

De manera similar a lo observado en el estudio AIM-HIGH, los participantes en el estudio HPS2-THRIVE presentaron una mejora de los lípidos, sin reducción de los eventos de ECV. La combinación de niacina y laropirant produjo una concentración inferior de C-LDL (reducción media de 10 mg/dl [0,25 mmol/l]) y una concentración superior de C-HDL (aumento medio de 6 mg/dl [0,15 mmol/l]), en comparación con el placebo (**tabla 3**). No se observaron efectos significativos sobre el riesgo combinado de ECV (13,2% en el grupo de tratamiento frente a 13,7% en el grupo de placebo; cociente de tasas, 0,96; IC del 95%: 0,90–1,03;  $p = 0,29$ ). No se indicaron las tasas de eventos del criterio principal de valoración PICOTS. La tasa de finalización del estudio fue del 71,6% con la niacina y del 82,6% con el placebo. La combinación de niacina y laropirant se asoció a un aumento del riesgo de efectos secundarios graves, incluidos los de empeoramiento del control de la diabetes y anomalías gastrointestinales, musculares y cutáneas, así como a un aumento del riesgo de infecciones y hemorragias.

Tanto en el estudio HPS2-THRIVE como en el estudio AIM-HIGH se observó una ausencia de mejora en los eventos vasculares mayores con la adición de la niacina de liberación prolongada en los pacientes con aterosclerosis

establecida y unas concentraciones bien controladas de C-LDL con un tratamiento a base de estatinas. Además, el tratamiento con niacina produjo un aumento de los efectos secundarios graves. Estos datos reducen significativamente el valor de la niacina como fármaco liporregulador al añadirlo a un tratamiento de base con estatinas.

## DISCUSIÓN

La eficacia y la seguridad del tratamiento con estatinas para la prevención secundaria de los eventos de ECVA están bien establecidas. Sin embargo, incluso en los pacientes tratados con estatinas en dosis altas, tanto en los ensayos clínicos aleatorizados como en las cohortes contemporáneas, el riesgo de nuevos eventos en 5 años oscila entre el 10% y el 30%, según la población estudiada (30-32). En consecuencia, a muchos pacientes se les ofrece un tratamiento lipídico adicional para reducir en mayor medida el riesgo de ECVA. Hay un número limitado de ensayos clínicos basados en eventos en los que se ha examinado la eficacia de diversos tratamientos liporreguladores al añadirlos a un tratamiento de base con estatinas, en personas con un riesgo elevado de ECVA o con una ECVA bien establecida. Tal como se resumen en la presente revisión sistemática, se examinaron varias clases de medicaciones, incluidos los inhibidores de la CETP, la niacina, la ezetimiba y los inhibidores de PCSK9. Los mecanismos de acción específicos de cada una de estas clases impidieron realizar un metanálisis formal, y hemos resumido los datos para cada una de las clases de medicación liporreguladora por separado.

A pesar de los efectos favorables en múltiples parámetros lipídicos, el beneficio clínico neto fue muy diverso con las distintas medicaciones examinadas. Se observó una reducción de las concentraciones de C-LDL con la ezetimiba, los inhibidores de PCSK9, la niacina y algunos inhibidores de la CETP. Se observaron concentraciones crecientes de C-HDL con los inhibidores de la CETP, la niacina y los inhibidores de PCSK9. No se notificaron cambios uniformes en otros marcadores lipídicos. Hubo una reducción de la lipoproteína(a) con los inhibidores de PCSK9, la niacina y algunos inhibidores de la CETP; se observó también un cierto grado de reducción de los triglicéridos en cada una de las clases de medicación examinadas.

Los estudios de la ezetimiba (IMPROVE-IT) y de los inhibidores de PCSK9 (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES) mostraron una reducción significativa, aunque modesta, del RR de eventos clínicos (2, 4, 5). La RRA para la combinación de los eventos de ECVA fue de entre un 1,5% y un 2%, y el NNT fue de entre 50 y 70 a lo largo de los intervalos de estudio presentados. Una consideración importante es la de que en los estudios FOURIER y ODYSSEY se presentaron solamente resultados para un seguimiento de 2,2 y 2,8 años, respectivamente, mientras que históricamente

se han utilizado ensayos de una duración  $\geq 4$  años para evaluar la eficacia de los nuevos productos farmacéuticos destinados a reducir los eventos de ECVA.

Los resultados de los dos ensayos en los que se añadió niacina al tratamiento de base con estatinas (AIM-HIGH, HPS2 THRIVE) no mostraron reducción alguna de los eventos de ECVA, y la niacina aumentó los efectos secundarios adversos, como el de empeoramiento del control de la glucemia. Un ensayo con el inhibidor de la CETP anacetrapib (REVEAL) se asoció a una reducción de los eventos (con una RRA de 0,9% para el criterio de valoración secundario PICOT) a pesar de una disminución del 41% en la concentración de C-LDL con el tratamiento. Se obtuvieron resultados nulos en ensayos realizados con el evacetrapib (ACCELERATE) y con el dalcetrapib (dal-OUTCOMES). En la actualidad se está estudiando si el tratamiento con dalcetrapib puede aportar una reducción de los eventos de ECVA en un estudio prospectivo dirigido a pacientes seleccionados según la farmacogenómica.

Los eventos adversos sufridos por los participantes en los diversos ensayos se examinaron de forma cualitativa. Se observó una mayor incidencia de mialgias tan solo con la niacina. Ninguno de los ensayos evidenció un aumento de las concentraciones de creatinina cinasa con las diversas medicaciones liporreguladoras examinadas. De igual modo, tan solo el tratamiento con niacina se asoció a un empeoramiento del control de la glucemia, mientras que se observó una mejoría leve con el anacetrapib. Los participantes en el estudio SPIRE presentaron una mayor incidencia de reacciones en el lugar de inyección en comparación con los del grupo de placebo (10,4% frente a 1,3%), pero la incidencia fue inferior con el evolocumab (2,1% [tratamiento activo] frente a 1,6% [placebo]) y con el alirocumab (3,8% [tratamiento activo] frente a 2,1% [placebo]). Ninguno de los estudios presentó un aumento de la incidencia de cáncer.

Es importante señalar que muchos de los participantes de los estudios FOURIER y ODYSSEY alcanzaron unas concentraciones de C-LDL que fueron sustancialmente inferiores a las observadas anteriormente en ensayos de estatinas, sin que hubiera indicio alguno de efectos nocivos. En el estudio FOURIER, un 10% de los participantes alcanzaron concentraciones de C-LDL de  $< 20$  mg/dl (0,51 mmol/l). No se observó aumento alguno de la incidencia de cataratas ni de deterioro cognitivo. El estudio de ampliación *FOURIER Open-Label Extension* (FOURIER OLE, NCT03080935) realizado en participantes en el estudio FOURIER con hasta 5 años de seguimiento deberá ayudar a proporcionar una perspectiva adicional respecto a las consecuencias a más largo plazo del tratamiento con evolocumab.

Se determinaron los porcentajes de pacientes que completaron cada uno de los ensayos clínicos. En los ensayos diseñados para una duración de 2 años, las tasas de finali-

zación del ensayo fueron altas, habitualmente superiores al 95% de los pacientes aleatorizados al inicio del ensayo. En cambio, el ensayo IMPROVE-IT tuvo una duración de 7 años, y la tasa global de pacientes que lo completaron fue del 46% al 47% de los incluidos en la aleatorización.

La reducción del riesgo de ECVA alcanzada con los nuevos tratamientos se ha evaluado tradicionalmente con la HR o la RR. Sin embargo, dado que el tratamiento con dosis altas de estatinas ha pasado a ser el tratamiento estándar para los pacientes con una ECVA establecida o un riesgo elevado de ECVA, la magnitud de la reducción del riesgo fue menor que la observada inicialmente cuando se compararon las estatinas con un placebo. Por ejemplo, en el *Heart Protection Study*, el tratamiento con simvastatina en dosis de 40 mg en comparación con un placebo, en 20.536 adultos con ECVA o diabetes mellitus, alcanzó una reducción del RR del 25% y una RRA del 5,4% para los eventos vasculares mayores (33). Otros parámetros de valoración alternativos, como la RRA, el NNT y los análisis de coste-efectividad, adquirirán cada vez mayor valor para intentar determinar el beneficio global de los nuevos tratamientos destinados a reducir la ECVA. En un análisis realizado antes de la publicación de los estudios FOURIER y ODYSSEY, Robinson *et al* sugirieron que el beneficio adicional, y por consiguiente el valor mínimo del NNT, para los inhibidores de PCSK-9 o la ezetimiba sería probablemente máximo en los adultos con un mayor riesgo global (34). Aunque tanto en el estudio IMPROVE-IT como en el FOURIER y en el ODYSSEY se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo en las poblaciones globales de estudio, los análisis de subgrupos indicaron que los pacientes con un mayor riesgo, como los que tienen múltiples factores de riesgo, eran los que mostraban una mayor reducción de los eventos de ECVA.

La presente revisión sistemática se encargó para evaluar los tratamientos que modifican las concentraciones de C-LDL con objeto de reducir el riesgo de ECVA en individuos que están siendo tratados ya con estatinas. Sin embargo, tiene interés tener en cuenta que se están investigando también activamente otras vías del desarrollo de la aterosclerosis, como la inflamación. Por ejemplo, el canakinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la interleucina-1 $\beta$ , un modulador proximal de la interleucina-6 y la proteína C reactiva. En el ensayo CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study*) se incluyó a un total de 10.061 adultos con

antecedentes previos de IM y una PCR de alta sensibilidad > 2 mg/l y se les asignó aleatoriamente un tratamiento con inyecciones de canakinumab (50 mg, 150 mg o 300 mg) o de un placebo cada 3 meses (35). Todos los participantes estaban siendo tratados con estatinas en la situación inicial. El ensayo no mostró cambio alguno de las concentraciones de C-LDL, pero hubo una reducción notable de la proteína C reactiva y una disminución del 12% en el riesgo combinado de ECVA (HR: 0,88; IC del 95%: 0,79–0,97). A los 48 meses de seguimiento, el riesgo absoluto de ECVA fue del 4,5% con el placebo y del 3,95% con el tratamiento activo, lo cual supone una RRA del 0,55% y un NNT de 182. El canakinumab se asoció a una mayor incidencia de infecciones mortales, neutropenia y trombocitopenia, con una incidencia inferior de artritis y cánceres mortales. Los estudios de tratamientos antiinflamatorios en adultos con ECVA incluyen el estudio CIRT (*Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*; NCT01594333) de las dosis bajas de metotrexato y el ensayo COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*; NCT02551094) de la colchicina. En el estudio STRENGTH (*A Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction With Epanova in High Cardiovascular Risk Patients With Hypertriglyceridemia*; NCT02104817), se incluyó a adultos con ECVA o con un riesgo elevado y una concentración baja de C-HDL y triglicéridos elevados, a los que se asignó aleatoriamente la administración de epanova o de un placebo. De igual modo, el estudio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA*; NCT01492361), en el que se utiliza el éster éflico de icosapent, se está realizando para evaluar el tratamiento con ácidos grasos omega-3 en participantes que reciben un tratamiento de base con estatinas.

En conclusión, hemos realizado una revisión sistemática de la evidencia reciente obtenida en ensayos clínicos respecto a la magnitud del efecto beneficioso y el efecto nocivo de la adición de otros fármacos liporreguladores a un tratamiento de base con estatinas. Hubo pocas evidencias que respaldaran el empleo de los inhibidores de la CETP y ninguna que respalda el uso de la niacina en personas con un riesgo elevado de ECVA en las que ya se usa un tratamiento de base con estatinas. Por lo que respecta a la ezetimiba y a 2 inhibidores de PCSK9, los resultados de los ensayos mostraron una reducción modesta del riesgo absoluto de ECVA y un perfil de seguridad favorable con las medicaciones con las que se completaron ensayos clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63 Pt B:2889-934.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
3. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527-39.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with

- cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-107.
  6. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1933-42.
  7. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1217-27.
  8. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release-niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371:203-12.
  9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:e285-350.
  10. Jacobs AK, Kushner FG, Ettinger SM, et al. ACCF/ AHA clinical practice guideline methodology summit report: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:213-65.
  11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
  12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-9.
  13. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
  14. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367: 2089-99.
  15. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365:2255-67.
  16. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018;137:1571-82.
  17. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 354:1264-72.
  18. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:941-50.
  19. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633-43.
  20. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. 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.
  21. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137:338-50.
  22. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:2109-22.
  23. Tardif JC, Rheume E, Lemieux Perreault LP, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8:372-82.
  24. Tardif JC, Rhoads D, Brodeur M, et al. Genotype-dependent effects of dalcetrapib on cholesterol efflux and inflammation: concordance with clinical outcomes. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9:340-8.
  25. Nissen SE, Pillai SG, Nicholls SJ, et al. ADCY9 genetic variants and cardiovascular outcomes with evacetrapib in patients with high-risk vascular disease: a nested case-control study. *JAMA Cardiol.* 2018;3:401-8.
  26. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1245-55.
  27. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110: 3512-7.
  28. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med.* 2001; 345:1583-92.
  29. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-67.
  30. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, 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.
  31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004; 350:1495-504.
  32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
  33. 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.
  34. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, et al. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2412-21.
  35. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377: 1119-31.

---

**PALABRAS CLAVE** Comité de revisión de la evidencia de ACC/AHA, Guías de práctica clínica de ACC/AHA, biomarcadores, puntuación de calcio arterial coronario, farmacológico, enfermedad cardiovascular, colesterol, colesterol-LDL, diabetes mellitus, tratamiento farmacológico, inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa/estatinas, hipercolesterolemia, lípidos, cumplimiento del paciente, prevención primaria, evaluación del riesgo, comentario sobre reducción del riesgo, comentario sobre tratamiento del riesgo, prevención secundaria, ezetimiba, inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)



**APÉNDICE 1. RELACIONES DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA Y CON OTRAS ENTIDADES (RELEVANTES) DEL COMITÉ DE REVISIÓN DE LA EVIDENCIA — REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA GUÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUÍNEO DE AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA (AGOSTO DE 2018)**

Miembro del comité	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propietario/Socio/Capital	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto
Peter W. F. Wilson ( <i>Presidente</i> )	Emory University School of Medicine, Department of Medicine	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Tamar S. Polonsky ( <i>Vicepresidente</i> )	University of Chicago Medicine	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	■ AstraZeneca*	Ninguna
Amit Khera	Profesor Ayudante de Medicina, University of Texas Southwestern Medical Center	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Andrzej S. Kosinski	Profesor Asociado de Bioestadística Duke University Department of Biostatistics and Bioinformatics Durham, NC	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Jeffrey T. Kuvin	Jefe de Sección, Cardiovascular Medicine, Dartmouth-Hitchcock Medical Center	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Michael D. Miedema	Director de Prevención Cardiovascular, Minneapolis Heart Institute	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

En esta tabla se indican las relaciones de los miembros del comité con la industria y con otras entidades que se consideraron pertinentes respecto a este documento. Estas relaciones fueron examinadas y actualizadas de forma conjunta en todas las reuniones y/o teleconferencias del comité de redacción durante el proceso de elaboración del documento. La tabla no refleja necesariamente las relaciones con la industria existentes en el momento de la publicación. Se considera que una persona tiene un interés significativo en un negocio si dicho interés corresponde a la propiedad de  $\geq 5\%$  de las acciones con derecho a voto o del capital del negocio, o si la propiedad corresponde a  $\geq \$5000$  a valor de mercado de la entidad comercial; o si los fondos recibidos por la persona de esa entidad comercial superan el 5% de los ingresos brutos de la persona en el año anterior. Las relaciones sin un beneficio económico se incluyen también en aras de una mayor transparencia. Las relaciones de esta tabla se consideran modestas salvo que se indique lo contrario. Según el ACC y la AHA, una persona tiene una relación relevante si: a) la relación o el interés está relacionada con un tema, propiedad intelectual o activo, materia, o cuestión igual o similar a la abordada en el documento; o b) la empresa/entidad (con la que existe la relación) fabrica un fármaco, clase de fármacos o dispositivo, que se aborda en el documento o fabrica un fármaco o dispositivo competidor del abordado en el documento; o c) la persona o un miembro de su hogar, tiene una posibilidad razonable de obtener una ganancia o una pérdida económica, profesional o de otro tipo como resultado de las cuestiones/temas que se abordan en el documento.

\*El 1 de marzo de 2018 (después de que se hubiera completado la redacción de esta revisión sistemática excepto por la inclusión del estudio ODYSSEY OUTCOMES), la Dra. Polonsky, tras haber examinado su lista de CMS Open Payments Data en la página web, se dio cuenta de que había sido IP local en el ensayo STRENGTH, financiado por AstraZeneca, y comunicó de inmediato este hecho al Grupo de Trabajo. Tan solo se reclutó a 1 paciente, y la Dra. Polonsky no recibió ningún apoyo salarial directo, pero según las normas de ACC/AHA, esto constituiría una relación con la industria y, por consiguiente, en interés de una plena transparencia, se ha añadido esta nota al pie.

AACVPR indica American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; AAPA, American Academy of Physician Assistants; ABC, Association of Black Cardiologists; ACC, American College of Cardiology; ACPM, American College of Preventive Medicine; ADA, American Diabetes Association; AGS, American Geriatrics Society; AHA, American Heart Association; APhA, American Pharmacists Association; ASPC, American Society for Preventive Cardiology; PCNA, Preventive Cardiovascular Nurses Association.