

COMENTARIO EDITORIAL

Lipidología y Prevención Cardiovascular

“La era de las combinaciones llegó para quedarse”

Carlos Ignacio Ponte-Negretti^a y Livia T. Machado H.^b



Carlos Ignacio Ponte-Negretti

LA REDUCCIÓN DE LA MORBI-MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV) ES UN DESAFÍO MUNDIAL

La carga de muerte y discapacidad debido a enfermedades cardio-, cerebro- y renovasculares es cada vez mayor. De hecho, estas patologías son en conjunto la primera causa de mortalidad en todo el globo, con más de 17 millones de fallecidos anualmente por estas condiciones. Esta cifra representa el 40% de todas las causas de muerte, siendo más importante este problema en países de medianos y bajos ingresos, en donde la mortalidad cardiovascular supera el 43% en comparación con el 23% de los países de altos ingresos (1).

En los últimos 30 años se han consolidado los avances de la cardiología preventiva y ha quedado claro que la dislipidemia, específicamente el colesterol contenido en las partículas de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), es uno de los principales factores de riesgo modificables para la ECV (2). De hecho, hay quienes aseguran que “sin colesterol no hay aterosclerosis” (3).

La consecuencia clínica de todo esto es que la reducción efectiva del C-LDL, mediante cualquier estrategia, debe ser un objetivo no negociable y llegar a la meta de C-LDL es indispensable cuando se habla de reducción de riesgo cardiovascular (RCV). Esta aseveración se basa en los resultados de múltiples ensayos clínicos hechos en diferentes poblaciones con distintos niveles de riesgo, tanto con estatinas como con terapia no estatínica, incluyendo el bypass ileal. Estos resultados en conjunto constituyen una muy fuerte, consistente y robusta evidencia (4) que demuestra que la reducción de RCV es directamente proporcional a la reducción de C-LDL.

Es por ello que hasta la fecha, la terapia hipolipemian- te se basa sin ninguna duda en una óptima reducción de C-LDL, principalmente con estatinas por ser la clase de droga más estudiada. Pero inclusive en los pacientes que llegan a valores definidos como meta persiste un riesgo residual secundario a una serie de causas: clínicas, epidemiológicas y fisiopatológicas. Específicamente en el área de la lipidología, estas causas serían dos: 1^o no lograr valores ideales de C-LDL y 2^o la persistencia de concentraciones elevadas de partículas ricas en triglicéridos (Tg) y sus remanentes en pacientes que estén en terapia adecuada con estatinas y en meta de C-LDL (5).

En relación al primer punto, la pregunta que salta a la vista inmediatamente es: ¿Cuál es el valor ideal de C-LDL? ¿Y cómo lograrlo? Los ensayos clínicos con ezetimibe (EZT) y los anticuerpos monoclonales contra la convertasa subtilisin/kexin tipo 9 (i-PCSK9) han ayudado a despejar esta duda fundamental en el campo de la cardiología preventiva, específicamente en los ensayos con i-PCSK9 se alcanzaron valores tan bajos de C-LDL como ≤ 20 mg/dl, lo que se acompañó de una incremental y proporcional reducción de riesgo de manera segura. Este hecho ha resucitado con mucha fuerza el viejo aforismo de “cuanto más bajo, mejor”, inclusive han promovido el planteamiento de la hipótesis del “colesterol cero” (6).

Estas evidencias obligan a un cambio de paradigma en la terapia hipolipemian- te, ya que tenemos que llegar a valores cada vez más bajos de C-LDL para lograr la máxima reducción de RCV. La realidad es que en un número no despreciable de pacientes, sobre todo los de riesgo alto y muy alto, no lo podremos lograr con estatinas exclusivamente; por lo que deberemos utilizar cada vez más tera-

^aUnidad de Riesgo Cardiometabólico Instituto Médico La Floresta Caracas/Venezuela. Directiva: Sociedad Venezolana de Cardiología. Board Las Américas International Atherosclerosis Society. Chairman Crastman Fellowship Sociedad Inter Americana de Cardiología. Correspondencia: ciponten@gmail.com; ^bDirectora Nutriconsult. Clínica santa Sofía Caracas. Presidenta Capítulo crecimiento y desarrollo Sociedad Venezolana de Pediatría y Puericultura

pia de combinación, una estrategia de uso común desde hace tiempo en hipertensión y diabetes.

Recientemente Peter W.F.Wilson y cols en una revisión conjunta del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) (7) publicada en este número de JACC en Español, hacen una evaluación sistemática de los más recientes ensayos clínicos aleatorizados que compararon el efecto de la reducción de C-LDL en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto no fatal e ictus no fatal, con estatinas solas comparado con estatinas más otra terapia (i-PCSK9, EZT, niacina, con y sin laropirant y los inhibidores de la proteína transportadora de esteroides de colesterol i-CETP).

Para escoger los ensayos a analizar los autores establecieron que debían haber sido publicados posterior al año 2013 (fecha de publicación de las últimas guías de lípidos del ACC y AHA), ser aleatorizados, doble ciego y además debían tener una N ≥1000 pacientes.

Se identificaron al final 10 estudios que cumplieron estas características pre especificadas.

Los resultados ratifican lo que hemos venido comentando, la terapia de combinación para lograr reducir el C-LDL a niveles cada vez más bajos, sobre todo en los pacientes con riesgo alto y muy alto que lo ameriten es superior a la monoterapia con estatina sola. De hecho, el análisis de Wilson y cols evidencia que es posible con la terapia combinada llegar a la meta de C-LDL en un número mayor de pacientes y en consecuencia lograr una mayor reducción de RCV y sobre todo, y no menos importante, cuando los autores hacen el análisis de seguridad se demuestra que se logran valores muy bajos de C-LDL con una incidencia de efectos sin diferencia significativa a la de los grupos placebo.

En forma más específica el análisis sistemático de Wilson y cols demostró una relación positiva entre la intensidad en la reducción de C-LDL y una proporcional reducción de RCV en los ensayos con EZT (IMPROVE-IT) (8) y con los i-PCSK9 Evolocumab (FOURIER) (9) y Alirocumab (ODYSEY) (10).

Esta relación no la consiguieron en los estudios con niacina con y sin laropirant y con los i-CETP. En estos últimos estudios no se demostró beneficio significativo, seguro y costo efectivo en la reducción de RCV al menos en los ensayos clínicos estudiados en esta publicación (11-15).

En relación a los estudios con EZT y con los I-PCSK9, no hay publicada una comparación directa de ninguna de estas estrategias por lo que solo se puede ser descriptivo en las conclusiones pero en el análisis de Wilson y cols hay datos importantes a destacar: primero las reducciones absolutas de riesgo para el punto primario en los 3 estudios fue baja. Esto se ve claramente en la **tabla 1** extraída de los datos de esta publicación que resume estos hallazgos.

Una teoría para explicar este hecho es que posiblemente la mayoría de los pacientes venían recibiendo terapia con dosis altas de estatina, y su C-LDL basal era relativamente bajo comparado con los estudios clásicos previos con estatinas. También es cierto que estos números mejoran significativamente a medida que el riesgo de los pacientes es mayor, como lo evidencia el análisis de subgrupos de los 3 estudios mencionados, por lo que para ser costo efectivos es imprescindible escoger muy bien a los pacientes según su riesgo y utilizar estas terapias exclusivamente en aquellos pacientes en los que el riesgo lo justifique.

No menos importante es destacar lo que claramente también se analizó en esta publicación, la seguridad demostrada en estos ensayos siendo la incidencia de efectos adversos muy baja y similar a placebo. Este hecho capital aclara dudas del pasado y nos debe dar seguridad a la hora de necesitar llegar a metas de C-LDL muy bajas, por ejemplo en el FOURIER 10% de los pacientes tuvieron valores de C-LDL ≤ 20 mg sin reportarse aumento de efectos adversos (16). La conclusión del sistemático análisis hecho por estos autores es en definitiva que las terapias las cuales al combinarse con estatinas reducen significativamente los valores de C-LDL y en forma proporcional y significativa el RCV son exclusivamente EZT y los I-PCSK9.

TABLA 1

Valores de C-LDL basal y al final del estudio, reducciones de riesgo absolutas y relativas y número necesario a tratar del punto primario en los estudios: IMPROVE-IT, FOURIER y ODISEY

| Estudio (Punto primario) | C-LDL (mg/dl) Basal promedio ambos grupos | C-LDL Final (mg/dl) | RAR | RRR | NNT |
|---|---|------------------------|------|-----------------------------------|-----|
| IMPROVE-IT MCV, ECV mayor e Ictus | 95 | EZT 50 Plc 65 | 1,8% | 10% HR: 0.90 (IC 95%: 0.84-0.96) | 56 |
| FOURIER MCV, IM, Ictus, Admisión por AI o revascularización | 92 | Ev 30 Plc 88 | 1,5% | 20% HR: 0.80 (IC 95%: 0.73-0.88) | 67 |
| ODYSEY MCV, IM no fatal, Ictus isquémico, Hospitalización por AI | 92 | Al 48 Plc 96 | 1.6% | 15% HR: 0.85 (IC 95%: 0.78, 0.93) | 63 |

RAR: Reducción absoluta de riesgo. RRR: Reducción relativa de riesgo. NNT Número necesario a tratar. HR Hazard ratio. EZT: Ezetimide. Ev: Evolocumab. Al: Alirocumab. Plc: Placebo. MCV: Muerte cardiovascular, Im Infarto al miocardio, AI: Angina inestable.

Por el contrario, niacina y los i-CETP no demostraron ningún beneficio.

Esta conclusión de Wilson y cols sin duda sienta las bases para decidir cuál estrategia farmacológica es la mejor opción para combinar con estatinas con el objetivo de lograr la mayor reducción de C-LDL y en consecuencia la mayor reducción de RCV y servirá como fuente bibliográfica clave para las futuras guías.

No podemos finalizar este editorial sin mencionar los resultados recientemente publicados del estudio REDUCE-IT (17), los cuales complementan perfectamente los resultados del análisis del ACC/AHA. Este ensayo clínico incluyó pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de alto riesgo, recibiendo estatinas, que estaban para el momento de inclusión en meta de C-LDL pero tenían valores de triglicéridos ≥ 150 mg/dl, y se comparó la combinación de estatina más 4 gramos de un éster etílico purificado de ácido eicosapentaenoico (EPA), contra estatina más placebo. Al final del estudio se evidenció una RRA de 4.8% con una RRR de 24.8 % ($p < 0,00000001$) de ECV mayores, con un NNT de 21 a favor de la combinación de estatinas más EPA, demostrando que en pacientes con C-LDL en objetivo pero con Tg elevados, estos son causa de riesgo residual, y tratarlos efectivamente mejorará este riesgo en forma significativa e independiente.

En definitiva, estos hechos comentados en conjunto tanto el estudio de Wilson y cols como el estudio REDUCE-IT complementan y refuerzan lo planteado por noso-

tros al principio de este editorial: el marco conceptual de la terapia hipolipemiente para reducir de forma óptima el riesgo cardiovascular en esta era de la medicina personalizada y de precisión ha cambiado (18). Se han definido tres nuevos paradigmas:

1. Los niveles objetivo de C-LDL deben ser cada vez más bajos, sobre todo en pacientes de riesgo alto y muy alto.
2. La persistencia de valores elevados de Tg en pacientes de riesgo alto y muy alto, aun estando en objetivo de C-LDL, es causa de riesgo residual y deben ser tratados.
3. La terapia de combinación para tratar óptimamente C-LDL y otras partículas aterogénicas, es una alternativa comprobada que mejora la reducción de RCV de forma segura y debe ser utilizada de forma cada vez más rutinaria pero individualizada. Se debe iniciar en la mayoría de los casos terapia con estatinas solas para bajar C-LDL hasta la meta definida según el riesgo de cada paciente. Luego según se logre o no la cifra objetivo de C-LDL, después del tiempo adecuado y dependiendo de la persistencia o no de valores elevados de Tg, se debe escoger entre EZT, i-PCSK9 o ácidos grasos $\Omega 3$.

Por todo esto planteamos que en Lipidología y Prevención Cardiovascular: “La era de las combinaciones llegó para quedarse”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilles R Dagenais et al, Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study, *The Lancet* (2019). DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-2572
3. S Mundi, M Massaro, E Scoditti, M Annunziata Carluccio, V W M van Hinsbergh, MLruela-Arispe, R De Caterina; Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review, *Cardiovascular Research*, Volume 114, Issue 1, 1 January 2018, Pages 35-52
4. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1289-97
5. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016;118:547-563.
6. Masana, L. Girona, J. Ibarretxe, D. Rodríguez-Calvo, R. Rosales, R. Vallve, J.-C. Rodríguez-Borjabad, C. Guardiola, M. Rodríguez, M. Guaita-Esteruelas, S. Oliva, J. M. Martínez-Micaelo, N. Heras, M. Ferré, Ribalta, J. Plana, N. Clinical and Pathophysiological Evidence Supporting the Safety of Extremely C-LDL Levels. the Zero-LDL Hypothesis. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018. . 12. 10.1016/j.jacl.2017.12.018.
7. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA /ACC / AACVPR /AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/AGS/ APhA/ ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. *JACC* 2019; 73: 3210-3227..
8. R.P. Giugliano, C.P. Cannon, M.A. Blazing, 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*, 137 (2018), pp. 1571-1582
9. M.S. Sabatine, L.A. Leiter, S.D. Wiviott, 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*, 5 (2017), pp. 941-950
10. G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, et al. Odisey randomized control trial: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 379 (2018), pp. 2097-2107 11.)
11. Group HTC, M.J. Landray, R. Haynes, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients *N Engl J Med*, 371 (2014), pp. 203-212
12. AIM-HIGH Investigators, W.E. Boden, J.L. Probstfield, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 365 (2011), pp. 2255-2267
13. A.M. Lincoff, S.J. Nicholls, J.S. Riesmeyer, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease *N Engl J Med*, 376 (2017), pp. 1933-1942
14. Group HTRC, L. Bowman, J.C. Hopewell, et al. Effects of anacetrapib in patients with atheroscle-

rotic vascular disease *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 1217-1227

15. G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M. Abt, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 367 (2012), pp. 2089-2099

16. R.P. Giugliano, T.R. Pedersen, J.G. Park, 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*, 390 (2017), pp. 1962-1971

17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk

reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1812792

18. Patel KV, Pandey A, de Lemos JA. Conceptual framework for addressing residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in the era of precision medicine. *Circulation* 2018;137:2551-2553.