

COMENTARIO EDITORIAL

Mensajes de la guía para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a través del control del colesterol



Fernando Stuardo Wyss

Fernando Stuardo Wyss, MD^a, Cristhian Emmanuel Scatularo, MD^b, Macarena Cousirat Liendro, MD^c.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica afecta a millones de personas en todo el mundo, con graves consecuencias para los individuos y los sistemas de salud. La prevención de la misma mediante el control del colesterol, entre otros factores de riesgo, resulta fundamental. La presente guía (1) describe los diferentes aspectos y escenarios a tener en cuenta para un correcto diagnóstico y tratamiento de las dislipemias.

Se estima que aproximadamente 17.9 millones de personas mueren anualmente por una enfermedad cardiovascular (ECV), siendo hoy en día la principal causa de muerte a nivel mundial. En uno de cada tres casos la muerte sucede de forma temprana, antes de los 70 años (2). En la mayoría de los casos los sujetos que desarrollan ECV presentan similares factores de riesgo, en su mayoría modificables (3). Uno de ellos es el colesterol sérico, en especial el contenido de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), al punto tal que la Asociación Americana del Corazón (AHA) lo incluyó dentro de uno de los 7 principales parámetros a modificar en la población mundial con el fin de mejorar la salud cardiovascular global (4).

A lo largo de esta guía (1) los autores enfatizan la importancia de transmitir al paciente lo esencial de la adopción de hábitos saludables para prevenir la ECV y futuros eventos agudos, lo cual debe enseñarse idealmente desde la infancia y durante toda la vida. De esta manera, uno de los principales desafíos es identificar a jóvenes con alto riesgo cardiovascular (5,6).

En todos nuestros pacientes debemos necesariamente realizar un enfoque de riesgo clínico y lipídico para

establecer si existe una indicación de tratamiento hipolipemiante. Las estrategias farmacológicas y no farmacológicas para lograr la reducción del C-LDL resultan vitales para retrasar el inicio o el crecimiento de las placas de ateroma, y consecuentemente la morbimortalidad asociada (7-9). Dentro de la estrategia farmacológica, las estatinas han demostrado su efectividad en múltiples ensayos clínicos aleatorizados y con bajo porcentaje de efectos adversos, por lo que se han vuelto indispensables en la prevención y el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica (10-21).

El principal tema de debate ha sido cuál es el mejor enfoque para guiar la terapia hipolipemiante, si uno basado en valores objetivos de C-LDL o en la reducción porcentual con respecto al C-LDL basal del paciente, aunque definitivamente no resultan mutuamente excluyentes. Para este fin, se clasificó la terapia con estatinas en tres categorías de dosis según su intensidad: alta (disminuye C-LDL en más del 50%), moderada (30% a 49%), y baja (<30%) (1,11). Este planteamiento por lo tanto establece la necesidad de un control clínico y bioquímico cercano a fin de evaluar el resultado del tratamiento, inicialmente cada uno a tres meses, debido a la variabilidad de la respuesta de cada individuo (1,11,22).

Los autores de esta guía (1) dejan en claro que la dosis de estatinas recomendada será de intensidad alta (o las máximas toleradas) en prevención secundaria (con enfermedad aterosclerótica establecida) y más aún en pacientes que han presentado eventos vasculares agudos (muy alto riesgo). Asimismo, en prevención primaria, también se recomiendan dosis altas de estatinas en pacientes con

^aPresidente de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); Expresidente de la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Hipertensión Arterial y Prevención Cardiovascular; Director de Servicios y Tecnología Cardiovascular de Guatemala – Cardiosolutions. ^bMiembro del grupo de Líderes Emergentes de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); Expresidente del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC); Unidad Coronaria del Sanatorio de la Trinidad Palermo, Argentina. ^cMiembro del grupo de Líderes Emergentes de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); Miembro del grupo del Consejo de la Mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); Exmiembro del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC); Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

un alto riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años, es decir, aquellos con hipercolesterolemia severa (C-LDL mayor a 190 mg% o 4.9 mmol/L), hipercolesterolemia familiar, y pacientes con diabetes mellitus asociado a otros factores de riesgo adicionales, independientemente del valor estimado por las diferentes calculadoras de riesgo disponibles (como *ASCVD risk calculator*). La presencia de un riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años calculado del 20% o más también representa una indicación de estatinas en altas dosis (1,11,15-21).

Estas calculadoras resultan muy útiles en aquellos pacientes sin una clara indicación de terapia hipolipemiente, pero que presentan un riesgo calculado entre 7.5 y 19.9% (riesgo intermedio), en los que parece razonable iniciar estatinas de intensidad moderada (1,11,23). Aun así, no hay ningún calculador de riesgo que reemplace el criterio clínico del médico tratante.

Asimismo, existen múltiples factores que aumentan el riesgo calculado y que no se hallan en las calculadoras de riesgo validadas internacionalmente, tales como la presencia de antecedentes familiares de evento cardiovascular prematuro, antecedente familiar de hipercolesterolemia familiar, C-LDL mayor a 160 mg permanente, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, historia de preeclampsia o menopausia prematura, trastornos inflamatorios crónicos, apolipoproteína B y proteína C-reactiva elevadas, hipertrigliceridemia, entre otros. Los mismos son parámetros que de presentarse inclinan la balanza hacia el inicio de la terapia con estatinas (1,11).

Consideración especial merece la evaluación de la presencia de calcio en las arterias coronarias por angiotomografía computada, que permite detectar en forma no invasiva la presencia de enfermedad coronaria subclínica, y así considerar al paciente para una prevención secundaria. Su costo y posible baja disponibilidad la deja en un segundo plano, ante dudas en la categorización de riesgo (1,11).

En el año 2018 el Colegio Americano de Cardiología (ACC) publicó esta nueva guía (1) sobre el control del colesterol, actualizando la guía previa del 2013 (11), en donde no solo se afirma la superioridad de las estatinas como el tratamiento farmacológico inicial de elección, sino que también se establece un nuevo paradigma que apoya el tratamiento combinado de estatinas con ezetimibe o los inhibidores de la PCSK9 cuando las primeras resultan insuficientes.

La estrategia combinada ha demostrado una potencia hipolipemiente superior, a punto tal que estudios recientes han demostrado que aquellos pacientes que han logrado valores inferiores a 20 mg/dl de C-LDL con la terapia combinada han presentado una gran reducción del riesgo cardiovascular sin aumento de efectos adversos graves. Dicho esto, podemos afirmar que en sujetos seleccionados de muy alto riesgo el abordaje terapéutico combinado es claramente eficaz y seguro (1,24-26).

Cabe destacar que los inhibidores de la PCSK9 demostraron hasta el momento ser una droga eficiente en la reducción de las complicaciones cardiovasculares con un excelente perfil de seguridad, por lo que, a pesar de su costo elevado, demostraron un interesante perfil de costo-efectividad. Sin duda en este contexto, un análisis profundo debe incluir la evaluación de costos totales de la enfermedad y las posibles internaciones, sopesando el claro beneficio que pueda generarse con la terapia combinada en pacientes seleccionados de muy alto riesgo (1,27-30).

Para finalizar, como lo refuerza esta guía (1), se debe establecer una comunicación fluida con el paciente a fin de determinar su perfil de riesgo y realizar un adecuado monitoreo de la eficacia, el desarrollo de efectos adversos y la adherencia de la terapia farmacológica. Será un desafío importante que todos los cardiólogos deberemos enfrentar.

BIBLIOGRAFÍA

1. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):3168-3209
2. World Health Organization (WHO). Cardiovascular Diseases. Disponible de https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. Acceso 12 de Abril 2020.
3. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020
4. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) public use data files. Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>. Acceso 12 de Abril del 2020.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020
6. Singh A, Collins BL, Gupta A, et al. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018; Jan 23;71(3):292-302.
7. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2008; 118:2047-56.
8. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2011;57:482-9.
9. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation.* 2014;130:546-53.
10. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation.* 2018;137: 10-9
11. 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; 63:2889-934.

12. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:212-7.
13. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-61.
14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
15. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atheroscler Suppl*. 2004 Oct;5(3):81-7.
16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. *N Engl J Med*. 1996; 335:1001-9.
17. 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.
18. 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.
19. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
20. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374:2021-31.
21. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376: 1670-81.
22. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 suppl 3:13-23.
23. American College of Cardiology. ASCVD Risk Predictor Plus. Available at: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/calculate/estimate/>. Accessed September 1, 2018.
24. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Aug 28;50(9):852-8.
25. 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. *The Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1962-71.
26. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 29;379(22):2097-107.
27. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clinical cardiology*. 2016 Jun;39(6):313-20.
28. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *Jama*. 2016 Aug 16;316(7):743-53.
29. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors: economics and policy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Nov 20;70(21):2677-87.
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 4;376(18):1713-22.