

50 años de avances en cardiopatía isquémica e hipercolesterolemia: la revolución continúa

Una historia resumida. Impacto de los avances en el control lipídico

Fernando Sabatel Pérez, Joaquín Sánchez-Prieto Castillo y Luis Rodríguez Padial*

Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

Palabras clave:
Colesterol
Prevención
Estatinas

RESUMEN

El colesterol es un factor de riesgo modificable fundamental en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Numerosos estudios han demostrado que las estatinas son capaces de reducir el colesterol plasmático y disminuir la aparición de complicaciones ateroscleróticas en prevención tanto primaria como secundaria. De hecho, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de estatinas como fármacos esenciales en el control de la hipercolesterolemia, y se recomiendan cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad más estrictas para los pacientes con alto riesgo cardiovascular y en prevención secundaria. A pesar de ello, son numerosos los pacientes que no están adecuadamente controlados, lo que se debe a diversos factores dependientes de los fármacos, del médico y de los pacientes. Por ello, existe un importante margen para mejorar el grado de control de los pacientes con hipercolesterolemia.

A Brief History. Impact of Advances in Lipid Control

ABSTRACT

Cholesterol is a key modifiable risk factor for the development of atherosclerosis. Numerous studies have shown that statins can reduce plasma cholesterol levels and decrease the development of atherosclerotic complications, both in primary and secondary prevention. In fact, clinical practice guidelines recommend the use of statins as essential drugs in the control of hypercholesterolaemia, recommending stricter levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients at high cardiovascular risk and in secondary prevention. Despite this, numerous patients are not adequately controlled, which is due to various factors depending on the drugs, the doctor and the patients. Therefore, there is a substantial margin for improvement in the degree of control of patients with hypercholesterolaemia.

Keywords:
Cholesterol
Prevention
Statins

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), que causan la muerte de más de 4 millones de europeos cada año¹, suelen tener un inicio insidioso y un curso progresivo, en el que el momento de presentación depende de la susceptibilidad individual de cada sujeto por su carga genética y la interacción de factores ambientales, los denominados factores de riesgo cardiovascular. Los avances en el conocimiento sobre la aparición y la progresión de la enfermedad aterosclerótica han propiciado el desarrollo de terapias que permitan controlar y modificar su curso, con la consiguiente disminución de la morbimortalidad cardiovascular.

Un factor de riesgo clave para la formación de la placa de ateroma, y del que se dispone de más evidencia, es la dislipemia², que tiene el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) como su marcador principal. Para controlarla se dispone de varios fármacos, aunque las estatinas constituyen la base del tratamiento. Las estatinas solas o, más recientemente, en combinación con nuevos fármacos, como la ezetimiba o los inhibidores de la PCSK9, han permitido dis-

minuir la incidencia de nuevos eventos o de las recurrencias cuando ya hay enfermedad aterosclerótica manifiesta. En este artículo se revisa brevemente cómo han ido produciéndose los avances en el control lipídico de la mano de estos fármacos, tanto en pacientes sin ECV previa (prevención primaria) como en aquellos que ya han tenido alguna manifestación clínica de ECV (prevención secundaria).

PREVENCIÓN PRIMARIA

El principal objetivo de cualquier programa de prevención primaria es evitar o retrasar en la medida de lo posible la aparición de enfermedades, con lo que se mejoran tanto la calidad de vida de la población como el impacto económico de las enfermedades en los sistemas sanitarios¹. Gracias a los avances terapéuticos y la mayor evidencia en el conocimiento de la ECV aterosclerótica obtenida de los distintos estudios controlados, se puede afirmar que, para realizar correctamente una prevención que sea coste-efectiva, es crucial estimar el riesgo cardiovascular del paciente, de modo que se pueda tener la certeza de que el beneficio de implementar modificaciones en los hábitos de vida y el inicio de un tratamiento farmacológico sea mayor que el hipotético perjuicio que pueda ocasionar esta intervención. No solo se trata de reducir el colesterol, sino de demostrar que con ello disminuyen las ECV.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Avda. Barber 30, 45005 Toledo, España.
Correo electrónico: lrodriguez@sescam.org (L. Rodríguez Padial).

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular
 CTT: *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration*
 ECV: enfermedad cardiovascular

Atendiendo al desarrollo y el avance de las terapias para el control de las dislipemias, puede decirse que no hay demostración firme de que alguno de los fármacos más antiguos (resinas, ácido nicotínico, fibratos, etc.) reduzca las ECV; por ello, la piedra angular son las estatinas, con las que numerosos estudios aleatorizados y controlados han demostrado beneficio en prevención primaria. Destacan los estudios iniciales WOSCOPS³ y AFCAPS/TexCAPS⁴, con pravastatina 40 mg y lovastatina 20-40 mg respectivamente, que mostraron reducciones significativas de la morbimortalidad cardiovascular y establecieron las bases para las terceras recomendaciones del NCEP-ATP III⁵, publicadas en 2002. Un paso más se consiguió con el mayor estudio de prevención primaria con estatinas, el JUPITER⁶, con rosuvastatina 20 mg, cuyo objetivo era evaluar los beneficios de disminuir conjuntamente las concentraciones de colesterol (cLDL < 130 mg/dl; media, 104 mg/dl) y proteína C reactiva (PCR) (< 2 mg/l; media al inicio, 4,2 mg/l), que demostró una disminución de la morbimortalidad cardiovascular cuanto mayor sea la reducción de cLDL y PCR.

El papel de las estatinas en prevención primaria también se ha evaluado en distintos metanálisis, entre los que destaca uno con más de 170.000 pacientes de 26 estudios aleatorizados, procedentes de la compilación de datos de la *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (CTT), que demostró que una disminución del cLDL de 1 mmol/l con estatinas reducía la incidencia de eventos cardiovasculares graves como el infarto de miocardio no mortal o el accidente cerebrovascular (ACV) en un 21%, independientemente de las concentraciones basales de cLDL⁷.

Hay que destacar que estos beneficios no solo se han demostrado durante la fase de tratamiento de los ensayos, sino que también se ha observado cierto efecto legado en los resultados de los pacientes incluidos en los primeros estudios, con reducciones del riesgo relativo de eventos cardiovasculares que persistían 5 y 20 años tras el estudio^{8,9}.

Todos los datos arrojados en ensayos clínicos y metanálisis han propiciado la evidencia suficiente para que las principales sociedades científicas médicas elaboren las guías de práctica clínica, dejando el mensaje principal de que, para realizar una prevención primaria correcta es preciso estimar el riesgo cardiovascular de cada individuo. Bien es cierto que, en lo referido al inicio del tratamiento con estatinas, hay controversia sobre cuándo y cómo realizarlo según qué guías; así, el *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* de 2013¹⁰, a partir de la estimación del riesgo cardiovascular según las *pooled cohort equations*, recomiendan el uso de estatinas de moderada o alta potencia para individuos sanos de 40-75 años y con un riesgo cardiovascular a 10 años > 7,5%, siempre que tengan el cLDL entre 70 y 189 mg/dl. Para los individuos con un riesgo estimado a 10 años entre el 5 y el 7,5%, se indica el tratamiento con estatinas de potencia moderada.

Por su parte, las guías europeas^{1,2} sí establecen objetivos de cLDL concretos según el riesgo cardiovascular estimado a través de las tablas SCORE, que presentan 3 franjas objetivo de control según el riesgo: si es muy alto (estimado $\geq 10\%$), el objetivo de cLDL plasmático es < 70 mg/dl o reducirlo un 50% en caso de que el valor basal esté entre 70 y 135 mg/dl; para el grupo de alto riesgo (estimado en un 5-10%), el objetivo de cLDL plasmático es < 100 mg/dl o reducirlo un 50% en caso de que el basal esté entre 100 y 200 mg/dl, y para el riesgo bajo-moderado (estimado en un 1-5%), el objetivo de cLDL es < 115 mg/dl.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Evitar las recurrencias de eventos cardiovasculares es igual de importante que evitar un primer evento, por las consecuencias tanto en la morbimortalidad como en el impacto económico de las ECV. El conocimiento de la fisiopatología aterosclerótica y el desarrollo de terapias dirigidas a su control han revolucionado tanto el conocimiento como el abordaje terapéutico de las ECV. Al igual que en prevención primaria, las estatinas son la herramienta principal para la prevención de nuevos eventos en pacientes con enfermedad aterosclerótica manifiesta, pues su efecto no queda solo en un punto concreto de la anatomía vascular, como en el caso de la angioplastia, sino que actúan en toda la pared vascular.

Estas cuestiones han ido clarificándose conforme se obtenía evidencia de distintos ensayos clínicos, entre los que destaca el estudio 4S¹¹, de 1994, que comparó simvastatina 40 mg con placebo y cuyo objetivo era demostrar la capacidad de la estatina para reducir eventos cardiovasculares; se demostró una disminución progresiva del riesgo a medida que los valores de cLDL eran más bajos. En 1997, el *Post Coronary Artery Bypass Graft Trial*¹², que usó tratamiento intensivo con lovastatina y consiguió valores medios de cLDL de 93 mg/dl, demostró una significativa reducción de oclusiones de injertos de safena frente al grupo tratado con una terapia moderada de lovastatina, cuya media de cLDL fue de 136 mg/dl.

A partir de los datos anteriores, surgieron cuestiones cuya respuesta cambiaría el modo de tratar a los pacientes con ECV; la cuestión principal era saber si habría un umbral de cLDL a partir del cual los eventos cardiovasculares se redujeran significativamente y si una terapia intensiva con estatinas de alta potencia permitiría reducir hasta ese umbral las cifras de cLDL; además era fundamental confirmar que la reducción lineal del cLDL se traduce en una progresiva disminución del riesgo cardiovascular.

Esto se evidenció en los ensayos clínicos con atorvastatina a altas dosis, entre los que destaca el estudio ASAP¹³, en el que el grupo de pacientes tratados con atorvastatina 80 mg, comparada con simvastatina 40 mg, presentó una regresión de la aterosclerosis carotídea entre los pacientes con hipercolesterolemia familiar. En el estudio SPARCL¹⁴ se demostró que los pacientes que habían sufrido un ictus se beneficiaban del tratamiento de atorvastatina 80 mg, con reducción de nuevos ictus isquémicos y ECV. El estudio MIRACL¹⁵ demostró que el tratamiento con atorvastatina 80 mg, que logró una media de cLDL de 72 mg/dl, se asociaba con una menor incidencia de eventos cardiovasculares comparado con placebo en pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q; además, mostró una disminución en la incidencia de ACV.

Pero, sobre todo, hay que destacar el estudio con estatinas de alta potencia que generó mayor impacto, el PROVE-IT¹⁶, en el que se comparó la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes que padecieron un síndrome coronario agudo (SCA) y recibieron pravastatina 40 mg comparada con atorvastatina 80 mg, con medianas de colesterol al final del estudio de 95 y 62 mg/dl respectivamente. Se evidenció una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes del grupo de atorvastatina, cuyo beneficio aparecía a los 30 días de iniciado el tratamiento, sin diferencias entre los grupos en los efectos adversos secundarios. Estos resultados dieron paso a que las guías de práctica clínica establecieran el umbral de cLDL < 70 mg/dl para los pacientes con muy alto riesgo cardiovascular.

Posteriormente se ha demostrado que a menor concentración de cLDL se observa menor incidencia de eventos, lo que deja abierta la posibilidad de que la cifra de cLDL objetivo pueda bajar, como se demostró en el estudio IMPROVE-IT¹⁷, en el que se comparó a pacientes que padecieron un SCA tratados con simvastatina frente a la combinación de simvastatina y ezetimiba; ambos grupos tenían cLDL < 70 mg/dl (69,5 y 53 mg/dl respectivamente), y el grupo del tratamiento combinado mostró menor incidencia de eventos. En la misma

línea van los datos recientes de los estudios realizados con los inhibidores de la PCSK9^{18,19}.

Pese a que los beneficios con las estatinas están ampliamente demostrados y las posicionan en la primera línea de tratamiento, no todos los pacientes consiguen el objetivo terapéutico marcado, como se demostró en el registro EUROASPIRE-IV²⁰, en el que se evidenció que solo el 20% de los pacientes coronarios tenían cifras de cLDL < 70 mg/dl, lo que llevó a plantear, además del énfasis en recomendar un tratamiento intensivo con estatinas para estos pacientes, la necesidad de nuevos tratamientos adicionales que ayuden al control.

La limitada consecución de objetivos terapéuticos con las estatinas se debe a diversas causas, como la escasa motivación de algunos profesionales y las limitaciones de estos fármacos que, aunque escasas, son evidentes. Todo ello puede disminuir la adherencia terapéutica y los beneficios esperados de su uso; de hecho, se estima que en los pacientes que toman menos del 80% de la dosis recomendada hay un aumento del 45% de mortalidad por cualquier causa²¹. Los principales problemas son los derivados de su toxicidad hepática y muscular, además de las interacciones medicamentosas, la diabetogenicidad y la escasa información sobre su utilidad para la insuficiencia renal. Diferentes metanálisis han relacionado el uso de estatinas con el riesgo de contraer diabetes mellitus tipo 2, riesgo que aumenta en los pacientes de más edad, aquellos en situación prediabética y los tratados con regímenes más intensivos²², lo que se debe tener en cuenta al tomar la decisión de iniciar el tratamiento. En el estudio SHARP²³, se ha demostrado beneficio clínico de la combinación de simvastatina y ezetimiba en pacientes con insuficiencia renal, aunque se necesita más información sobre estos pacientes.

CONCLUSIONES

Posiblemente, el principal reto para el futuro en el tratamiento de los pacientes con riesgo cardiovascular sea conseguir unas cifras de cLDL objetivo acordes con su riesgo estimado, pues queda ampliamente demostrado que en la práctica clínica habitual, alejada de los pacientes ideales seleccionados en los ensayos clínicos, la consecución de objetivos es claramente menor, pese a la progresiva disminución de la morbimortalidad cardiovascular demostrada en los estudios. Las estatinas seguirán siendo la primera línea del tratamiento pero, gracias a la evidencia que arrojan los nuevos avances terapéuticos, en especial el tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba e inhibidores de la PCSK9, se podrá conseguir objetivos reales, optimizar tratamientos y evitar los efectos adversos derivados de las monoterapias intensivas.

FINANCIACIÓN

Esta publicación ha sido financiada por Amgen. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores. Amgen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de la misma.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-1308.
- Bradford RH, Clearfield M, Weis S, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I: efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*. 1998;151:43-49.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists. 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;376:1670-1681.
- Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med*. 2007;357:1477-1486.
- Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy 20-year follow-up of west of Scotland coronary prevention study. *Circulation*. 2016;133:1073-1080.
- 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. *Circulation*. 2013;63:1-49.
- Group SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
- Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med*. 1997;336:153-163.
- Smilde T, Van Wissen S, Awollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;357:577-581.
- Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med*. 2006;355:549-559.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;285:1711-1718.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-1499.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-648.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940-2948.
- Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-2192.