

Actualización en Lípidos

Después de las Guías ACC/AHA
de Hipercolesterolemias,
el Retorno a las Metas



Dr. Jorge Lerman

Profesor consulto de Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Expresidente de la Sociedad Argentina de Cardiología. Expresidente de la Fundación Cardiológica Argentina. Director de Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Fellow* del *American College of Cardiology*.



Dr. Jorge Vilariño

Prevención Cardiovascular, Instituto FLENI, Buenos Aires. Profesor de Cardiología, Universidad del Salvador (USAL). Revisor universitario superior CONEAU. *Fellow* del *American College Cardiology*. *Fellow* de la *American Heart Association*.

Actualización en Lípidos

Después de las Guías ACC/AHA de Hipercolesterolemias, el Retorno a las Metas

**Dr. Jorge Lerman**

Profesor Consulto de Cardiología.
Facultad de Medicina, Universidad
de Buenos Aires (UBA).
Ex Presidente de la Sociedad
Argentina de Cardiología.
Ex Presidente de la Fundación
Cardiológica Argentina. Director de
Consenso de Prevención
Cardiovascular de la Sociedad
Argentina de Cardiología. *Fellow
del American College of Cardiology.*

**Dr. Jorge Vilarino**

Prevención Cardiovascular,
Instituto FLENI, Buenos Aires.
Profesor de Cardiología,
Universidad del Salvador (USAL.)
Revisor Universitario Superior,
CONEAU. *Fellow American
College Cardiology.
Fellow American
Heart Association.*

Desde 1985, cuando se confirmó la importancia del colesterol en el desarrollo de aterosclerosis, se han emitido diferentes recomendaciones sobre las metas de lípidos. En 2014 se publicaron las nuevas guías elaboradas por el American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA), que invalidaron las metas de lípidos, dando prioridad a la reducción del riesgo cardiovascular, lo que generó polémica a nivel mundial. En la actualidad, la evidencia aportada por el estudio IMPROVE-IT, confirmó la seguridad y eficacia del ezetimibe asociado con una estatina, lo cual cambia el concepto de las guías y confirma que cuanto más bajo el valor de LDLc es mejor. Es decir, se retoma la necesidad de volver a las metas de colesterol para evaluar la respuesta al tratamiento y reducir eventos.

Los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos, a través de su Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, constituyeron en 1985 el *National Cholesterol Education Program* (NCEP), como consecuencia de la confirmación del papel fundamental que cumple el colesterol en la aparición de aterosclerosis y sus fatales complicaciones. Este programa organizó un panel de

expertos que en 1988 publicó el primer *Adult Treatment Panel (ATP I)*.¹ Su objetivo fue elaborar guías para la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en los adultos.

Con el correr de los años, el progreso de la investigación dio a conocer nuevos hallazgos que motivaron la periódica actualización de esas guías. Así fue que, en 1993, se publicó el ATP II, que introdujo nuevos conceptos, entre ellos la jerarquización del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y los triglicéridos.² El ATP III apareció en 2002 con importantes novedades que incluyeron, entre otras, el concepto de diabetes como "equivalente de cardiopatía isquémica" y la introducción del puntaje para calcular el riesgo cardiovascular global a diez años.³ Poco tiempo después de la publicación del ATP III se conocieron varios importantes trabajos que determinaron su actualización en 2004, básicamente con ajustes de las recomendaciones del ATP III.⁴

En Europa también se organizaron, a partir de 1994 grupos de trabajo integrados por expertos de varias sociedades científicas que publicaron normas de prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.⁵⁻⁷ También los europeos consideraron útil elaborar un puntaje que contenga la carga de riesgo global de un individuo en lugar del nivel de algún factor de riesgo en particular. Este programa, denominado *SCORE Project* estuvo compuesto por la información obtenida de estudios de cohorte llevados a cabo en 12 países europeos y publicado en 2003.⁸

En nuestro país, la Sociedad Argentina de Cardiología publicó el Consenso de Prevención Cardiovascular en 2012, que contiene guías para ser utilizadas en nuestro país y la región. A los fines de estratificar el riesgo global, adoptó las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para la Subregión B de la región de las Américas, a la cual pertenece la Argentina.⁹

Una característica primordial y permanente de las guías ATP fue la recomen-

dación de lograr metas en los valores de las diferentes variables lipídicas y no lipídicas. Se impulsó fuertemente la difusión de dichas metas y se imprimió un enérgico énfasis en el cumplimiento de ellas, tanto en la investigación farmacológica como en la práctica clínica. El concepto universal es que no está correctamente implementada la prevención cardiovascular primaria o secundaria si no se logran las metas. A pesar de marcados déficit observados en el estricto cumplimiento de estas consignas,¹⁰ esa política contribuyó decididamente a la profunda reducción de la morbimortalidad cardiovascular registrada en amplias zonas del planeta.¹¹

En 2014 se publicaron las nuevas guías elaboradas por el *American College of Cardiology (ACC)* y la *American Heart Association (AHA)*, encargadas y suscriptas por los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos, para el manejo de la hipercolesterolemia y la evaluación del riesgo cardiovascular.^{12,13}

Ellas podrían ser consideradas como el ATP IV y cambian radicalmente varios paradigmas sostenidos durante las dos últimas décadas. Dichos cambios desataron una polémica que persiste en el tiempo. Casi inmediatamente se despertaron opiniones a favor y en contra de la adopción de estas guías. En una importante publicación firmada por distinguidas autoridades, se afirmó la oposición a la extensiva implementación de las nuevas guías.¹⁴ En un comentario editorial, Vogel afirmó no recordar guías más tormentosas, innovadoras y controvertidas.¹⁵

Las principales características, con sus ventajas e inconvenientes, de estas nuevas guías de ACC/AHA son las siguientes:

Invalidan las metas, priorizando la reducción del riesgo

Esto invalida un dogma muy establecido por guías anteriores de ATP y otras internacionales. Los argumentos esgrimidos para adoptar esta innovadora y polémica decisión son que, si bien es

cierto que existe una relación directa entre la concentración sanguínea de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y la tasa de eventos cardiovasculares adversos, no existen bases científicas fehacientes que apoyen la ventaja independiente de alcanzar las metas.¹⁶ No se conocen estudios aleatorizados que evalúen la incidencia de eventos cardiovasculares en función del logro de metas. En cambio, sí existen múltiples estrategias de reducir el riesgo con medidas farmacológicas o no farmacológicas. Las nuevas normas recomiendan prescribir la dosis indicada de estatinas y sugieren que el control periódico de los valores de LDLc es útil sólo para evaluar la adhesión al tratamiento con estatinas. No recomiendan la medición de otros lípidos, como triglicéridos o HDLc, con el argumento de que no existen ensayos sólidos que sostengan el beneficio clínico de la reducción de esos valores. En otras palabras, aconsejan una política de “dispara y olvida”, o sea: “indica la dosis recomendada de estatinas y no controles más el nivel de LDLc”.

Privilegian sólo el tratamiento con estatinas

Hasta el momento en el que fueron publicadas las nuevas guías ACC/AHA, las estatinas eran las únicas drogas que, además de reducir el LDLc, disminuían significativamente el riesgo cardiovascular. Existían múltiples ejemplos de drogas que mejoraban significativamente el logro de metas, pero no modifican el riesgo.¹⁷⁻²³ Ello no parecía ocurrir con las estatinas, probablemente debido a sus efectos pleiotrópicos, además de hipolipemiantes: antiinflamatorios, antitrombóticos, reducción del contenido lipídico de la placa de ateroma, mejora de la función endotelial, etcétera. Este concepto fue invalidado con la reciente publicación del ensayo IMPROVE IT, que demostró que la asociación de atorvastatina/ezetimibe reduce significativamente los eventos cardiovasculares.²⁴

Establecen cuatro grupos de personas que obtendrían beneficio del tratamiento con estatinas

a) Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), ya sea coronaria, cerebrovascular o periférica. Entre 21 y 75 años: alta intensidad. Mayores de 75 años: moderada intensidad.
 b) Personas con LDLc \geq 190 mg/dl: alta intensidad.
 c) Pacientes diabéticos de entre 40 y 75 años: moderada intensidad. Con riesgo cardiovascular \geq 7.5% a diez años: alta intensidad.
 d) Personas con riesgo cardiovascular \geq 7.5% a diez años: moderada intensidad. La Tabla 1 muestra los cuatro grupos, sus subgrupos y la intensidad de tratamiento con estatinas para cada categoría.

a.1) ECVA entre 21 y 75 años:	alta intensidad
a.2) ECVA > 75 años:	moderada intensidad
b) Colesterol LDL \geq 190 mg/dL:	alta intensidad
c.1) DBT entre 40 y 75 años:	moderada intensidad
c.2) DBT con riesgo \geq 7.5%:	alta intensidad
d) Riesgo \geq 7.5%, entre 40 y 75 años:	moderada intensidad

Tabla 1. Los grupos y sub grupos en los que está recomendado el empleo de estatinas y las dosis aconsejadas.

Introducen un nuevo calculador

Para estimar el riesgo cardiovascular a diez años en personas pertenecientes al grupo d) (libres de ECVA, entre 40 y 75 años de edad y LDLc inferior a 190 mg/dl), se introduce un nuevo calculador llamado *pooled cohort equation*. Este calculador, disponible en Internet,²⁵ tiene el inconveniente de que está basado en cuatro estudios que tienen entre 20 y 30 años de antigüedad.²⁶⁻²⁹ En esa época, la epidemiología y el manejo de la ECVA eran sensiblemente diferentes a la actualidad. Por otra parte, fueron efectuados en poblaciones estadounidenses y su aplicación en comunidades de otras regiones del mundo es sumamente discutible. Otra cuestión relevante es que el nuevo calculador propuesto sobreestima significativamente el riesgo, aun en poblaciones estadounidenses.

ses. Ridker y col.³⁰ compararon la valoración de riesgo según las guías ACC/AHA con los eventos realmente observados en tres importantes estudios epidemiológicos observacionales,³¹⁻³³ y comprobaron que ellas sobreestiman el riesgo verdadero hasta alrededor del doble (Figura 1).

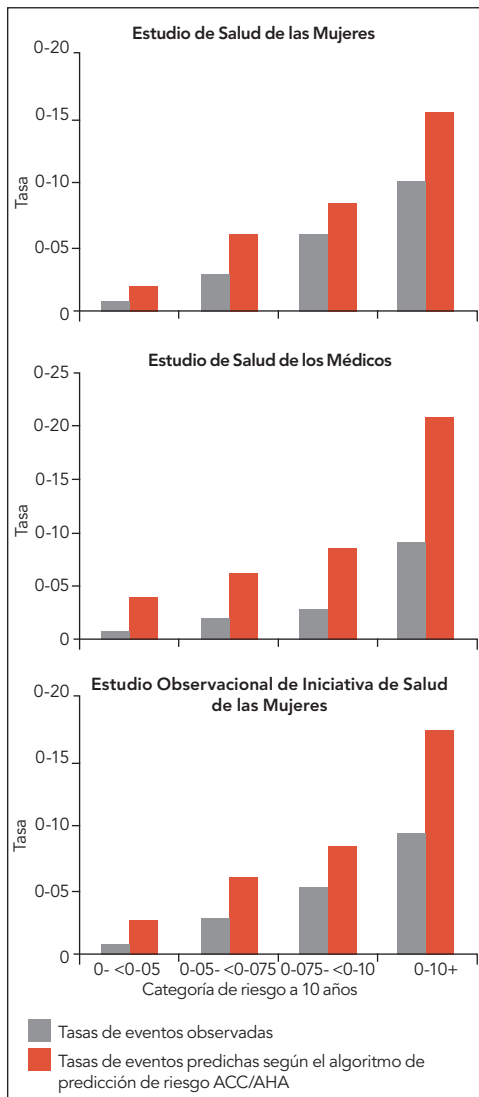


Figura 1. Comparación entre los eventos previstos por las nuevas guías ACC/AHA y los realmente observados en tres grandes cohortes de prevención primaria: el *Women's Health Study*, el *Physicians' Health Study* y el *Women's Health Initiative Observational Study*. Modificado de Ridker y col.³⁰

En los pacientes del grupo d) establecen tres niveles de riesgo cardiovascular. Esta decisión contrasta fuertemente con el ATP III y otras guías previas al incluir el accidente cerebrovascular (ACV) entre los puntos finales de eventos car-

diovasculares a largo plazo y reduce significativamente el umbral del alto riesgo de 10% a 7.5% (Tabla 2). En los individuos con riesgo intermedio se recomienda complementar la investigación de la historia familiar, valorar los niveles de proteína C-reactiva, calcio coronario o el índice tobillo/braquial para reclasificarlos. Sugiere asimismo la conveniencia de evaluar, en los individuos de entre 20 y 59 años, el riesgo cardiovascular a 30 años o el riesgo a lo largo de la vida.

Riesgo alto:	< 5%
Riesgo intermedio:	5 a 7.5 %
Riesgo bajo:	> 7.5%

Tabla 2. Los tres estratos de riesgo propuestos por las nuevas guías ACC/AHA

Reducen el umbral para el tratamiento con estatinas

Dentro de la población aparentemente sana se reduce el criterio de alto riesgo al 7.5%, y además se sugiere analizar a los que están entre 5% y 7.5% para reclasificarlos mediante marcadores biológicos o de imágenes. Pencina y col. calcularon el incremento de individuos que serían candidatos a recibir estatinas entre las normas del ATP III y las nuevas guías ACC/AHA. De los 115.4 millones de adultos estadounidenses entre los 40 y los 75 años la cifra crecería de 43.2 millones (37.5%) a 56.0 millones (48.6%). La mayoría de este incremento se produciría en la población más añosa (entre 60 y 75 años) y sin enfermedad cardiovascular. En ese subgrupo los candidatos aumentarían de 30.4% a 87.4% entre los varones y de 21.2% a 53.6% entre las mujeres.³⁴

Proponen tres niveles de intensidad de tratamiento con estatinas

Se sugieren dosis de estatinas fundamentadas en varios estudios aleatorizados que evaluaron dosis crecientes y sus beneficios en diferentes grupos de individuos. La Tabla 3 ilustra estos tres niveles de intensidad (alta, moderada y baja) y muestra ejemplos para las estatinas más utilizadas en la práctica clínica.

Alta intensidad	Moderada intensidad	Baja intensidad
Atorvastatina 40–80 mg	Atorvastatina 10–20 mg	Simvastatina 10 mg
Rosuvastatina 20–40 mg	Rosuvastatina 5–10 mg	Fluvastatina 20–40 mg
	Simvastatina 20–40 mg	Pravastatina 10–20 mg
	Fluvastatina 40–80 mg	

Tabla 3. Ejemplos de diferentes intensidades del tratamiento con estatinas.

Se basan sólo en ensayos clínicos aleatorizados

De este modo, descarta todo tipo de información originada en metanálisis o revisiones sistemáticas, como también investigaciones de tipo observacional, epidemiológico, mecanicista, metabólico o genético.

Los hallazgos del estudio IMPROVE-IT

Este tan esperado estudio fue presentado en el Congreso de la AHA 2014 y posteriormente fue publicado en *The New England Journal of Medicine*.²⁴ Es el primer estudio que evalúa los beneficios de la asociación de ezetimibe a una estatina en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), y debía responder tres preguntas: a) si el ezetimibe agregado a una estatina reduce los eventos cardiovasculares (ECV); b) si se reafirma el concepto de que cuando más bajo el nivel de LDLc, mejor (LDL de 69 mg/dl vs. LDL de 53 mg/dl), y c) si el ezetimibe es seguro, en razón de algunos resultados devenidos de los estudios SEAS²¹ y ENHANCE.²²

El diseño del IMPROVE-IT incluyó 18.144 pacientes estabilizados dentro de los diez días de un SCA. Tenían al menos 50 años y algunas de las siguientes características: cambios nuevos del segmento ST, elevación de los niveles de troponinas, diabetes, antecedentes de SCA,

enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica, cirugía de revascularización de más de tres años, o enfermedad de múltiples vasos.

El nivel de LDLc era de 50 a 125 mg/dl, o de 50 a 100 mg/dl si los participantes estaban en tratamiento con estatinas. Fueron aleatorizados a dos ramas de tratamiento: 40 mg de simvastatina vs. 40 mg de simvastatina más 10 mg de ezetimibe, con un seguimiento de mínimo 2.5 años y al menos 5250 eventos. El promedio de seguimiento fue de seis años y el punto final primario fue muerte cardiovascular, infarto de miocardio, admisión hospitalaria por angina inestable, revascularización coronaria (≥ 30 días después de la aleatorización), o ACV.

El promedio del LDL al ingreso era de 97 mg/dl y alcanzó 69.9 mg/dl en la rama estatina vs. 53.2 mg/dl en la rama combinada (diferencia: -16.6 mg/dl), colesterol total 145.1 mg/dl vs. 125.1 mg/dl (diferencia -20 mg/dl), triglicéridos 137.1 mg/dl vs. 120.4 mg/dl (diferencia -16.7 mg/dl), HDLc 48.1 mg/dl vs. 48.7 mg/dl (diferencia: +0.6 mg/dl) y proteína C-reactiva (PCR) de 3.8 mg/l vs. 3.3 mg/l (-0.5 mg/l).

El punto final primario combinado en el grupo de tratamiento combinado fue de

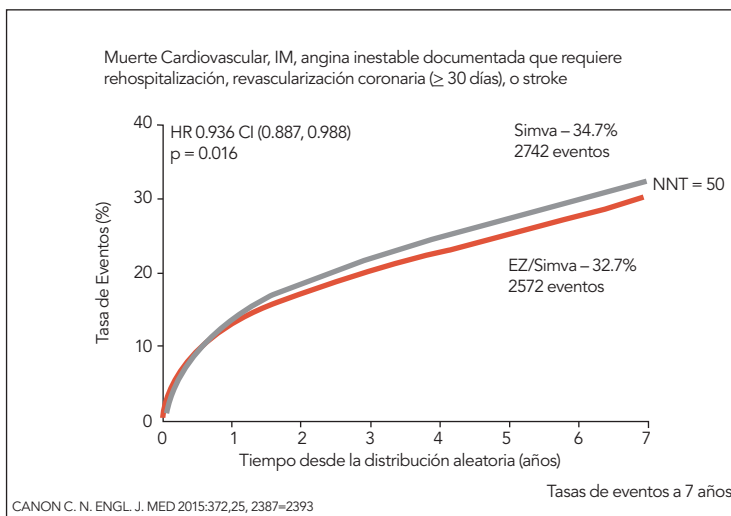


Figura 2. Curva actuarial del punto final primario (IAM, ACV, muerte cardiovascular, angina inestable con hospitalización y revascularización coronaria) en el Estudio IMPROVE-IT (modificado de ²⁴).

32.7% (2572 eventos) y en el grupo de simvastatina sola fue de 34.7% (2742 eventos). Esto significó una reducción de eventos del 6.4% a favor de la rama simvastatina más ezetimibe, con un *hazard ratio* (HR) de 0.936 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.887 a 0.988; $p = 0.016$). El número necesario a tratar (NNT) fue 50 (es decir que es necesario tratar 50 pacientes para reducir un evento).

La Figura 2 muestra la curva actuarial de los eventos.

El punto final secundario prestablecido de IAM no fatal, ACV y muerte cardiovascular registró una reducción del 10% a favor de la rama simvastatina más ezetimibe con un HR de 0.90; IC 95%: 0.84 a 0.97; $p = 0.003$, NNT = 56. También se registró un descenso del infarto de miocardio del 13% y del ACV isquémico del 21%. El beneficio fue particularmente importante en la población de pacientes diabéticos, con reducción mayor del 25%, hecho altamente significativo.

Con respecto a la seguridad, no se observó ninguna diferencia significativa entre ambas ramas, ya sea en cuanto efectos musculares, hepáticos y cáncer, entre otros.

Estos resultados dan respuesta a los tres interrogantes planteados previos al estudio:

- 1) Confirma que reducir los niveles de LDLc con el agregado de ezetimibe disminuye los eventos cardiovasculares.
- 2) Confirma que mientras más bajo es mejor (LDLc 53 mg/dl vs. 70 mg/dl)
- 3) Confirma que el ezetimibe tiene un excelente perfil de seguridad.

Estos resultados deberán ser considerados para las futuras guías y son aplicables a las reglas del CTT similar a estatinas en cuanto a que el descenso del LDLc se asocia linealmente a la reducción de eventos CV duros (Figura 3).

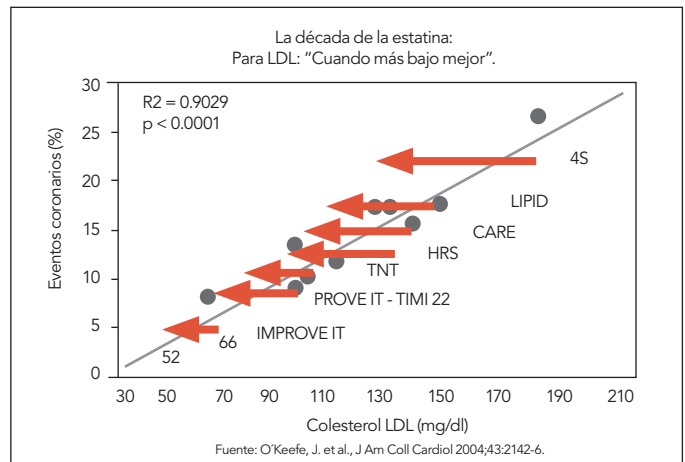


Figura 3. Estudio IMPROVE-IT confirma el concepto de cuando más bajo mejor, proponiendo una meta de LDL 50 mg/dL.

Nuevos subestudios del IMPROVE-IT y nuevos hallazgos

En el reciente Congreso Europeo de Cardiología 2015, realizado en Londres, se presentaron tres subestudios del IMPROVE IT, que generan nueva evidencia de la utilidad de la asociación estatinas/ezetimibe.

El primero, presentado por Giuliano y colaboradores, evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de alcanzar niveles muy bajos de LDLc en el estudio IMPROVE-IT. Analizaron cuatro grupos de LDLc al mes del tratamiento: ≤ 30 mg/dl de LDLc (en el 6% de la población, la mayoría tratados con ezetimibe/simvastatina), entre 30 y ≤ 50 mg/dl (representado por el 31% de la población, también principalmente en el tratamiento combinado), 50 y ≤ 70 mg/dl (36% de la población) y ≥ 70 mg/dl (26% la mayoría en el grupo de estatinas solas). La seguridad no demostró ninguna diferencia, aun en pacientes con niveles \leq de 30 mg y la eficacia del punto final primario comparando más o menos de 50 mg/dl mostró una reducción promedio de eventos del 10% en niveles más bajos y hasta mayor del 20% en los \leq de 30 mg/dl (Figura 4).

El segundo subestudio, presentado por Blazing y colegas con el título de "Aparición de nuevos casos de diabetes en el estudio IMPROVE-IT", se basó en estudios previos y metanálisis que de-

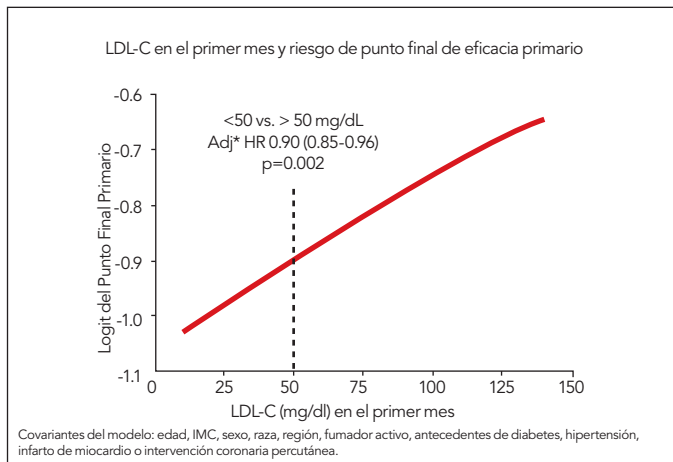


Figura 4. Subestudio del Estudio IMPROVE-IT, demostrando que la reducción del riesgo CV es menor en grupos con LDL \leq 50 mg/dL (modificado de Giuliano et al).

mostraban que el uso de estatinas en dosis moderadas incrementa el riesgo de nueva diabetes en 1/1000 pacientes/año y en altas dosis o tratamiento intensivo en 3/1000 pacientes/año; en tanto que investigaciones con ezetimibe solo o asociado con estatinas (entre otros, el estudio SHARP)³⁵ no parecían incrementar el riesgo de nuevos casos de diabetes. Este subestudio excluyó a los pacientes con glucemia elevada antes de la aleatorización y a aquellos que tomaban fármacos antidiabéticos. El punto final fue nuevos registros de diabetes en dos oportunidades, con niveles superiores a 126 mg o que requieran iniciar terapia hipoglucemiante. Se observaron 1414 nuevos casos de diabetes, sin dife-

rencias significativas entre las ramas simvastatina y simvastatina/ezetimibe (HR: 1.04; IC 95%: 0.94 a 1.15). La conclusión fue que la adición de ezetimibe a la simvastatina vs. simvastatina sola, no incrementa el riesgo de nuevos casos de diabetes.

El tercer subestudio, presentado en Londres y recientemente publicado en *Circulation*,³⁶ demostró que el objetivo dual

de alcanzar una cifra de LDLc \leq de 70 mg/dl y de PCR \leq 2 mg/l, fue logrado más frecuentemente en la rama combinada de simvastatina/ezetimibe y se asoció con una mayor reducción de ECV. A un mes de iniciado el tratamiento, se alcanzó esta doble meta en el 50% de los pacientes con la asociación de las dos drogas vs. 29% en el grupo que recibió la estatina sola, y la reducción de eventos duros alcanzados en individuos en la doble meta fue del 27%, altamente significativa. Este hecho ameritó un editorial de Michos y Blumenthal en *Circulation*,³⁷ en el que analizan los beneficios de exigir la doble meta en pacientes de muy alto riesgo CV (Figura 5).

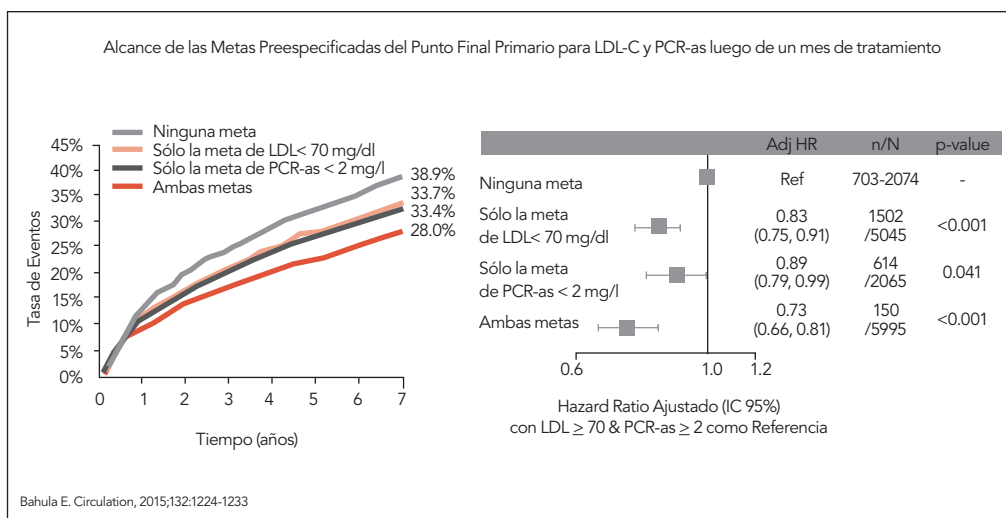


Figura 5. Subestudio del Estudio IMPROVE-IT, que demuestra que los pacientes en doble meta de LDL \leq 70 y PCR \leq 2, tienen una reducción de eventos de un 27% (modificado de Bahula et al ³⁶).

Aleatorización mendeliana: la nueva herramienta genética para predecir eventos cardiovasculares y generar nuevos blancos terapéuticos

Los estudios observacionales se clasifican en transversales (prevalencia), de casos y controles (como el Interheart o el Interstroke), estudios de cohorte (prospectivos o retrospectivos) y estudios de aleatorización pragmática. Estos últimos, también denominados de aleatorización mendeliana, son intermedios entre los observacionales y los de intervención terapéutica. Por ejemplo, en los estudios de intervención se cotejan dos estrategias terapéuticas (estatinas vs. placebo o estatinas potentes vs. estatinas moderadas). En ambas ramas se logran distintos niveles de LDLc y esto se traduce en reducción de eventos cardiovasculares. En los estudios de aleatorización mendeliana se cotejan en dos ramas individuos con polimorfismos determinados con reducción de síntesis o absorción del colesterol vs. aquellos que no tienen dicho polimorfismo. Se observan durante largo tiempo de la vida niveles diferentes de LDLc y se verifica una reducción significativa de ECV en aquellos con menores niveles de lípidos desde la niñez.

Dos estudios de aleatorización mendeliana claramente anunciaban los resultados del estudio IMPROVE-IT. El primero fue el de los investigadores del Consorcio Genético del Infarto de Miocardio,³⁸ quienes analizaron un grupo de individuos con 15 polimorfismos o mutaciones inactivadoras del *NPC1L1* (receptor Niemann Pick 1 like 1 del ribete en cepillo intestinal), que absorbe el colesterol en el intestino delgado y es donde actúa el ezetimibe, bloqueando dicho receptor. Se estudió la secuencia de exones de 7364 pacientes con enfermedad coronaria y 14 728 controles y se encontraron 15 polimorfismos del *NPC1L1* en los cuales se asociaban con una reducción del colesterol de 12 mg/dl y una disminución del riesgo de enfermedad coronaria del 53%.

El segundo estudio, de Ferense y colaboradores,³⁹ incluyó 108 376 personas (10 464 eventos de ECVA) de 14 estudios en los que se incluían por puntaje genético cuatro grupos de pacientes: controles sin polimorfismos, pacientes con polimorfismos del *NPC1L1* (donde actúa el ezetimibe), pacientes con polimorfismos del *HMGCoa* reductasa hepática (donde actúan las estatinas) y pacientes con ambos polimorfismos simultáneamente. Comparado con los controles sin ningún polimorfismo, el grupo de *NPC1L1* tenía 2.4 mg/dl menos de LDLc y reducción del riesgo de EAC de 4.8% (OR: 0.952; CI 95%: 0.920 a 0.985), mientras que el grupo de *HMGCoa* tenía 2.9 mg/dl menos de LDLc y una reducción de riesgo de EAC de 5.3% (OR: 0.947; IC 95%: 0.909 a 0.986), en tanto que el grupo con ambos polimorfismos *NPC1L1* y *HMGCoa* tenía 5.8 mg/dl menos de LDLc y disminución de riesgo del 10.8% (OR: 0.892; IC 95%: 0.854 a 0.932). Esto claramente anunciaba los resultados del IMPROVE-IT donde el empleo de ezetimibe asociado a una estatina, similar a lo observado en el último grupo, reduce significativamente el LDLc y los eventos CV.

Regresión de la aterosclerosis

La regresión de la aterosclerosis es uno de los puntos finales subrogantes más apreciados, porque ya sea de manera invasiva (cinoronariografía) o con ultrasonido intracoronario (*intravascular ultrasound* [IVUS]), o no invasiva mediante eco Doppler carotídeo, se ha constituido en una herramienta de notable utilidad para evaluar distintas respuestas terapéuticas.

Recientemente, se publicó en JACC el estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado PRECISE-IVUS,⁴⁰ en el que se evaluaron 202 pacientes japoneses mediante cinoronariografía e IVUS, seguidos durante 12 meses. El trabajo contenía dos grupos de tratamiento: atorvastatina sola vs. ezetimibe/atorvastatina (ezetimibe 10 mg y atorvastatina en dosis creciente hasta alcanzar la meta de LDLc \leq 70 mg/dl).

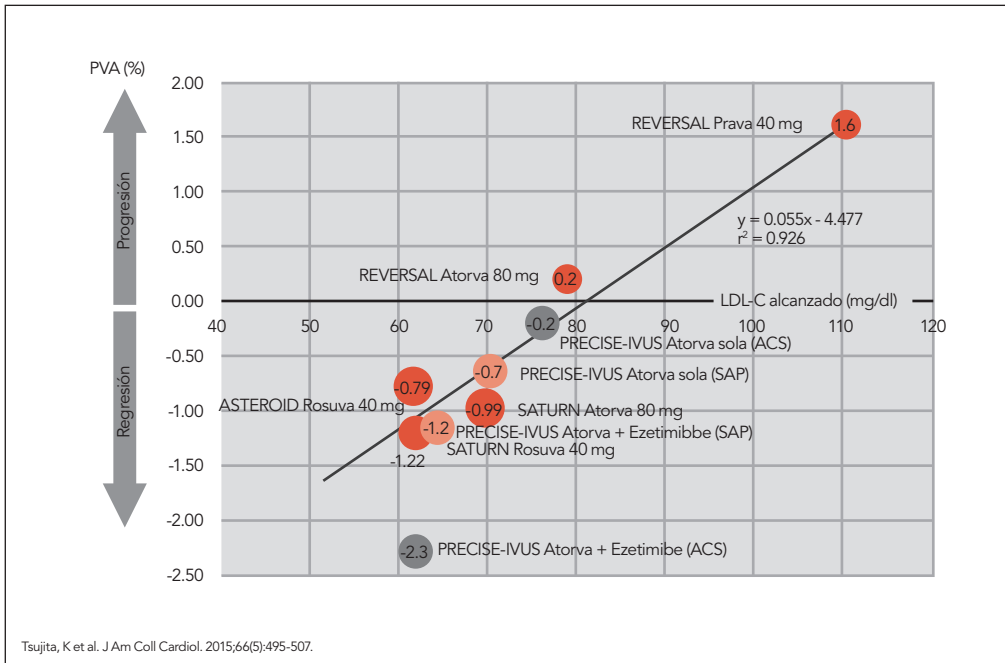


Figura 6. Estudio PRECISE-IVUS donde se demuestra que la asociación de Atorvastatina/Ezetimibe logra una notable regresión de la placa coronaria, superior a la observada en estudios anteriores con rosuvastatina 40 o atorvastatina 80 mg (modificado de ⁴⁰).

La combinación ezetimibe/atorvastatina resultó en una reducción mayor del LDL en comparación con la monoterapia con atorvastatina (63.2 ± 16.3 mg/dl vs. 73.3 ± 20.3 mg/dl; $p < 0.001$). El punto final primario de cambio absoluto en el porcentaje del volumen del ateroma (PVA) por IVUS mostró una diferencia, entre los dos grupos, de (-1.538%; IC 95%: -3.079% a 0.003%) a favor del grupo combinado, que no excede el límite de inferioridad prefijado. Pero en el cambio absoluto del PVA mostró superioridad el tratamiento dual (-1.4%; IC 95%: -3.4% a -0.1% vs. -0.3%; IC 95%: -1.9% a 0.9% con atorvastatina sola; $p = 0.001$). Esto significa que un mayor porcentaje de pacientes que recibieron ezetimibe/atorvastatina mostraron regresión aterosclerótica significativa (78% vs. 58%; $p = 0.004$). Ambas estrategias fueron seguras y, en la comparación con otros estudios de tratamiento intensivo con estatinas y controlados con IVUS (por ejemplo, el SATURN,⁴¹ que comparó 80 mg de atorvastatina vs. 40 mg de rosuvastatina) demostró gran superioridad en los niveles de regresión de la aterosclerosis (Figura 6).

Nuevos fármacos

Existen fármacos ya vigentes y aprobados para la hipercolesterolemia familiar, como el mipomersen y el lomitapide,⁴² que no serán analizados en este trabajo. Recientemente, el concepto de aleatorización mendeliana, llevó al descubrimiento de una nueva proteína, la PCSK9 (*protein convertasa seplisin kepsina 9*), que luego de estudios genéticos, entre ellos los de Cohen y colegas,⁴³ demostraron que mutaciones con ganancia de función y aumento de producción de PCSK9 se asociaban con menor cantidad de receptores de LDLc hepáticos, mayor nivel de colesterol plasmático y más ECV. Por el contrario, mutaciones con pérdida de función, es decir menor nivel de PCSK9, se asociaban con mayor cantidad de receptores de LDLc con el consiguiente descenso del LDLc y reducción de ECV (hasta 28% menos LDLc, con disminución de ECV del 88%). Esto permitió sintetizar nuevos anticuerpos monoclonales (la mayoría totalmente humanizados) que bloquean la proteína PCSK9 y reducen los niveles de LDLc hasta en un 60%. Se administran por inyección subcutánea y redu-

Inhibidores PCSK9 en Desarrollo		
Molécula	Descripción	Estadio Clínico
Alirocumab	AcM IgG1 completamente humanizado	Fase 3
Evolocumab	AcM IgG1 completamente humanizado	Fase 3
Bococizumab	AcM IgG1 humanizado	Fase 3
RG-7652	AcM	Fase 3
LY3015014	AcM	Fase 2 ^a
ALN-PCS02	ARN de interferencia terapéutico	Fase 1

AcM = Anticuerpos monoclonales

Sheridan C Nature Biotechnology, December 12, 2013; V31:1058.

Figura 7. Listado de los nuevos fármacos (anticuerpos monoclonales) PCSK9.

cen además otros parámetros lipídicos, como el colesterol no HDL, la apolipoproteína B en más del 50% y la prometedora lipoproteína a (Lp a) pequeña un 26%.

Los efectos colaterales más frecuentes son la reacción alérgica local en el lugar de inyección de hasta un 5%. No hay otras diferencias significativas, en comparación con placebo, y se esperan estudios en curso sobre sus efectos sobre alteraciones cognitivas.

Dos de dichas drogas fueron aprobadas durante 2015 por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense: el alirocumab, que se inyecta cada dos semanas, y el evolocumab, cada dos o cuatro semanas, para tres indicaciones: hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, pacientes con intolerancia a las estatinas y pacientes de alto riesgo que a pesar de las altas dosis de estatinas no alcanzan las metas.

Estudios iniciales de corta duración, como el ODYSSEY (alirocumab), de 80 semanas,⁴⁴ y el OSLER (evolocumab), de 11 meses,⁴⁵ mostraron reducción de los ECV entre un 48% y un 52% por encima de las estatinas, y también de los niveles de LDLc. A pesar de ello, hace falta esperar los resultados de estudios en marcha más extensos, como el ODYSSEY OUTCOME (con alirocumab), el FOURIER (con evolocumab) y el SPIRE I

y II (con bococizumab), que son ensayos prospectivos aleatorizados que evalúan puntos finales duros de ECV, en más de 60 000 pacientes y con seguimiento apropiado. Sus resultados se conocerán entre 2017 y 2018 (Figura 7).

Mensajes finales

De este modo, a dos años de las nuevas guías ACC/AHA de manejo de la hipercolesterolemia, la notable evidencia aportada fundamentalmente por el estudio IMPROVE-IT, que confirmó la seguridad y eficacia del ezetimibe asociado con una estatina, cambia claramente las guías en cuanto a la utilidad de un fármaco distinto de las estatinas, confirma que cuando más bajo el valor de LDLc es mejor, proponiendo metas más provocativas de LDLc \leq de 70 mg/dl y aun \leq de 50 mg/dl. De este modo se envía un mensaje claro acerca de la necesidad de volver a las metas de colesterol para evaluar la respuesta al tratamiento y reducir eventos. Se plantea asimismo la posibilidad de lograr la doble meta de LDLc \leq 70 mg/dl y PCR \leq 2 mg/l.

A la espera de los resultados de los estudios con los prometedores anticuerpos monoclonales de PCSK9, que logran una reducción promedio de LDLc del 60%, hoy ya disponemos de una estrategia probada en eficacia y seguridad, como lo constituyen la asociación

ezetimibe/estatina, con reducciones de 50% a 60% de LDLc que resultan ser razonablemente costo-efectivas y que estarían fundamentalmente indicadas en pacientes de alto riesgo CV, después de un IAM, un ACV o la revascularización (IMPROVE IT), pacientes con insuficiencia renal moderada (estudio SHARP) y también en pacientes metabólicos y diabéticos por su excelentes respuestas terapéuticas.

El nuevo paradigma generado apunta a tratamientos combinados e intensivos con metas mucho más bajas de las pensadas anteriormente ($LDLc \leq 50$ mg), que confirma lo sostenido por Goltein y Braun cuando obtuvieron su premio Nobel de Medicina, que mencionaba que los niveles fisiológicos de LDLc similares que tenemos en nuestro nacimiento, serían los más convenientes en individuos de alto riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med* 148:36-69, 1988.
2. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 269:3015-23, 1993.
3. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive summary of the (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:314-342, 2002.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227-39, 2004.
5. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 15:1300-31, 1994.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14(Suppl 2):S1-113, 2007.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 33:1635-701, 2012.
8. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al, on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24:987-1003, 2003.
9. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Normatizaciones y Consensos. Consenso de prevención cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 80(Supl 2):1-127, 2012.
10. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, Muratov V, Hartigan P, Ogdie M et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 61:1607-15, 2013.
11. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2013. *Lancet* 385:117-71, 2015.
12. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, 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. *Circulation* 129(Suppl 2):S1-45, 2014.
13. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129(Suppl 2):S49-73, 2014.
14. Ray K, Kastelein J, Boekholdt M, Nicholls S, Khaw K, Ballantyne C, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias 2011. *Eur Heart J* 35:960-68, 2014.
15. Vogel R. The new cholesterol guidelines. Finally more light than heat. *J Am Coll Cardiol* 63:920-21, 2014.
16. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets. An open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5:2-5, 2012.
17. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317:1237-45, 1987.
18. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 366:1849-61, 2005.
19. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/Iaropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 34:1279-91, 2013.
20. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 365:2255-2267, 2011.

21. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 359:1343-56, 2008.
22. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein. *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008.
23. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JP, Komajda MD, et al. M.D. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. D. for the ILLUMINATE Investigators. *N Engl J Med* 357:2109-22, 2007.
24. Cannon C, Blazing M, Giugliano M, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-97, 2015.
25. <http://www.cvriskcalculator.com/>.
26. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 110:281-290, 1979.
27. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 41:1105-16, 1988.
28. Investigators TA. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 129:687-702, 1989.
29. Fried LP, Borhani NO, Enright P et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Annals of Epidemiology* 1:263-76, 1991.
30. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 382:1762-65, 2014.
31. Ridker P, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 352:1293-304, 2005.
32. Belanger C, Buring JE, Cook N, et al. The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 321:129-35, 1989.
33. Langer R, White E, Lewis C, Kotchen J, Hendrix S, Trevisan M. The Women's Health Initiative Observational Study: baseline characteristics of participants and reliability of baseline measures. *Ann Epidemiol* 13:S107-21, 2013.
34. Pencina MP, Navar-Boggan AM, D'Agostino R, Ken Williams K, Neely B, Sniderman AD et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med* 370:1422-31, 2014.
35. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial (SHARP). *Lancet* 377:2181-92, 2011.
36. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein. Targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 132:1224-33, 2015.
37. Michos ED, Martin SS, Roger S, Blumenthal R. Bringing back targets to "IMPROVE" atherosclerotic cardiovascular disease outcomes: The deal for dual goals; Are two targets better than one? *Circulation* 132:1218-20, 2015.
38. The myocardial Infarction genetics consortium investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 371:2072-82, 2014.
39. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD, Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both. A 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 65:1552-61, 2015.
40. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 66:495-507, 2015.
41. Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J* 34:3182-90, 2013.
42. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and Lomitapide: Two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis Supplement* 18:28-34, 2015.
43. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 354:1264-1272, 2006.
44. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 372:1489-99, 2015.
45. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of Evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 372:1500-9, 2015.