



Preguntas y respuestas

¿Qué objetivos debemos conseguir con el tratamiento hipolipemiante tras un síndrome coronario agudo?

What objectives should we achieve with the cholesterol-lowering therapy after an acute coronary syndrome?

Jaime Nevado-Portero^{a,*} y Ovidio Muñoz-Grijalvo^b^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2017

Aceptado el 23 de noviembre de 2017

On-line el 9 de diciembre de 2017

Introducción

Los pacientes que han padecido un síndrome coronario agudo (SCA) presentan un riesgo cardiovascular muy alto, por lo que desde un punto de vista de prevención secundaria hay que ser muy exigente con el control adecuado de los factores de riesgo cardiovascular. Un factor causal clave para la formación de la placa de ateroma es la dislipemia, que tiene en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) su marcador principal. Actualmente hay fármacos, fundamentalmente estatinas, ezetimibe e inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) que son eficaces y seguros, demostrando consistentemente una reducción en la concentración de cLDL, de la placa ateromatosa, en la

prevención de las complicaciones y reduciendo la morbimortalidad cardiovascular.

¿Cuál es el objetivo lipídico tras un síndrome coronario agudo?

En primer lugar habría que establecer cuál es la molécula lipídica en la que se basa el objetivo terapéutico. En este sentido las guías ESC/EAS de 2016 sobre el manejo de las dislipemias¹ no ha cambiado respecto a las previas. El cLDL es la «piedra angular» y en la que se debe basar el tratamiento. El colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad (cHDL) es una partícula compleja, con diferentes subfracciones y la presencia de cHDL disfuncionante tendría más valor para la aparición de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaimenevado@gmail.com (J. Nevado-Portero).<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2017.11.004>

1889-898X/© 2017 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

la aterosclerosis que las propias concentraciones de cHDL. Los triglicéridos (TG) también son un factor de riesgo independiente, pero no aparecen en las recomendaciones de objetivos terapéuticos.

Establecer un nivel numérico concreto como objetivo de cLDL resulta arbitrario, puesto que el riesgo es continuo. Las guías lo establecen en <70 mg/dl o en una reducción de al menos un 50% cuando el cLDL basal (concentración de cLDL cuando no se toma medicación hipolipemiente) esté entre 70-135 mg/dl. Probablemente en un futuro y a la luz de los resultados obtenidos en diferentes estudios ya publicados (IMPROVE-IT, FOURIER, etc.) deban proponerse objetivos más ambiciosos como los indicados en las guías de dislipemia de la sociedad de endocrinos americanos que proponen la existencia de un escalón de riesgo extremo para un determinado grupo de pacientes (p. ej., eventos recurrentes a pesar de cLDL <70 mg/dl, ECV en pacientes con DM o ERC estadio 3-4 o HF, antecedentes de ECV prematura, etc.) que deben alcanzar valores de cLDL <55 mg/dl.

Cuando se usen objetivos secundarios, estas son las recomendaciones: colesterol no HDL <100 mg/dl y ApoB <80 mg/dl. Se debe considerar el ajuste del tratamiento hipolipemiente según estas variables después de haber alcanzado el objetivo de cLDL. Hasta la fecha, no se han establecido en estudios clínicos los objetivos específicos de cHDL y TG, indicándose que el cHDL >40 mg/dl en varones y >48 mg/dl en mujeres indica riesgo bajo. Respecto a los TG un valor <150 mg/dl indica menor riesgo, valores más altos indican que se debe buscar otros factores de riesgo, en particular la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas cuyo marcador clínico más práctico pueden ser los niveles de ApoB.

¿Cómo podemos alcanzar este objetivo?

Los hábitos de vida cardiosaludables (abandono del tabaco, dieta y ejercicio físico) cada vez tienen más importancia. La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos (nueces, almendras, etc.) es la base de una alimentación sana. Se debe disminuir la ingesta de ácidos grasos trans, cuya principal fuente son los ácidos grasos poliinsaturados parcialmente hidrogenados de origen industrial. No obstante, en estos pacientes, donde el objetivo de reducción de cLDL es exigente, se hace necesario, evidentemente, el apoyo farmacológico.

Tras un SCA las estatinas (fármacos que reducen la síntesis de colesterol en el hígado por un mecanismo de inhibición competitiva con la HMG-CoA reductasa) son la piedra angular del tratamiento hipolipemiente (indicación clase I, nivel de evidencia A). Deben prescribirse estatinas de alta potencia (p. ej., atorvastatina o rosuvastatina) a la dosis máxima tolerada, dado que el beneficio está muy relacionado con la reducción de cLDL alcanzada. Tras 8 semanas (± 4 semanas) debe monitorizarse la cifra de cLDL alcanzada y de no cumplirse el objetivo, una vez confirmada la correcta adherencia al tratamiento y hábitos de vida, debe emplearse medicación hipolipemiente combinada, siendo la más indicada (indicación clase IIa, nivel de evidencia B) la asociación con ezetimibe (fármaco que inhibe la absorción del colesterol en las vellosidades intestinales mediante la

interacción con la proteína 1 similar a Niemann-Pick C1). En el estudio IMPROVE-IT se observó que la reducción de cLDL más allá de 70 mg/dl es beneficiosa, sin efectos adversos añadidos, aun cuando el fármaco no sea una estatina, siendo este un aspecto novedoso incluido en la última guía europea.

La duda que surge ahora es si tras un SCA, el tratamiento de elección es el empleo de una estatina potente a altas dosis y reservar la combinación cuando no se logren los objetivos con estatinas o cuando no se toleren las dosis elevadas o bien emplear de inicio la combinación de una estatina potente con ezetimiba.

Para pacientes con riesgo muy alto y cLDL persistentemente elevado a pesar de la adecuada adherencia y correcto tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina combinada con ezetimiba o pacientes que no toleran las estatinas se debe considerar un iPCSK9 como evolocumab o alirocumab (indicación clase IIc, nivel de evidencia C, según guías europeas vigentes; a raíz de la publicación positiva del estudio FOURIER, y a la espera de la próxima publicación del ODYSSEY Outcomes, probablemente mejorará el nivel de indicación y evidencia). El punto de corte a partir del cual deben emplearse sigue siendo fruto de controversia dado que nuestro sistema sanitario no podría soportar el empleo «indiscriminado» de estos fármacos, por lo que parece prudente lo indicado para su financiación en el informe de posicionamiento terapéutico del ministerio: «Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida no controlados (cLDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas». Parece razonable que en un próximo IPT se contemple que los pacientes puedan optar a estos nuevos fármacos con niveles de LDL >100 mg/dl bajo máximo tratamiento hipolipemiente combinado tolerado.

Finalmente, otras combinaciones farmacológicas a considerar, son estatinas con secuestradores de ácidos biliares (indicación clase IIb, nivel de evidencia C), resinas con inhibidores de la absorción de colesterol y estatinas con fitoesteroles, aunque no hay ensayos clínicos que avalen el beneficio en la reducción de episodios cardiovasculares de estas 2 últimas combinaciones.

¿Conseguimos los objetivos terapéuticos establecidos en las guías?

Son muchos los registros que han analizado el grado de consecución del objetivo lipídico en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.

A nivel europeo contamos con los resultados del EUROASPIRE IV², con el objetivo de determinar si se cumplen las recomendaciones de las últimas guías en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Se incluyeron casi 8.000 pacientes al cabo de 6 meses por lo menos de haber presentado un SCA o haber sido sometidos a revascularización coronaria. Tan solo el 22% de los varones y el 17% de las mujeres cumplían el objetivo establecido, recibiendo estatinas hasta el 85,7% de los pacientes incluidos.

A nivel nacional contamos, entre otros muchos, con los resultados del estudio REPAR³. Se trata de un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y nacional que incluyó 1.103 pacientes con enfermedad coronaria establecida (más de 6 meses desde el último evento) analizándose, entre otras

variables, las determinaciones lipídicas. Solo un 26% presentan un adecuado control lipídico, y aun así en un 70% de los casos el médico mantuvo el tratamiento pese a que, precisamente, fue el tratamiento de alta intensidad el factor fundamental de un buen control. El 95,3% recibía estatinas, un 40% recibían un tratamiento hipolipemiente calificado de alta intensidad, aunque no máximo, porque, por ejemplo, solo un 14% recibió ezetimiba.

Por tanto, a pesar de las evidencias del beneficio de un estricto control lipídico, el grado de consecución de objetivos en este grupo de pacientes es alarmantemente bajo. Afortunadamente se van obteniendo cada vez mejores resultados. El estudio LIPICERES⁴ es un estudio observacional y transversal realizado en el área de salud de Cáceres. Se incluyeron 741 pacientes coronarios ingresados entre 2009-2015 con un perfil lipídico en los últimos 3 años. El 52,3% tenían un cLDL < 70 mg/dl, constatándose un incremento en el porcentaje de consecución de objetivos de cLDL (55,9%) durante el año 2015 frente a años anteriores, probablemente relacionado, según refieren los autores, con la publicación del estudio IMPROVE-IT ese mismo año.

¿Cuáles son las causas de la baja consecución de objetivos lipídicos en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular y como mejorarlos?

Son muchas las causas que pueden explicar que no se alcance el porcentaje deseado en la obtención del objetivo fijado en estos pacientes. Más que la falta de medidas farmacológicas efectivas subyace un problema fundamentalmente de inercia terapéutica por parte del médico y la falta de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Las principales razones para la falta de adherencia son el coste del medicamento, sus efectos adversos, los eventos coronarios que ocurren a pesar del tratamiento hipolipemiente y la percepción errónea de que el fármaco no tiene un efecto beneficioso. La adherencia se puede aumentar haciendo que el paciente comprenda mejor el riesgo CV, el régimen terapéutico y los potenciales efectos beneficiosos derivados de mantener el tratamiento hipolipemiente. Con frecuencia el paciente, pasada la etapa inicial de la enfermedad se relaja y abandona las recomendaciones sobre dieta y ejercicio e incluso sobre la medicación. Como cabe esperar, esta falta de adherencia tiene gran impacto en costes sanitarios, morbilidad, reingresos y mortalidad. El médico sufre de «inercia terapéutica», debida a la falta de tiempo en las consultas y la falta de concienciación sobre la importancia del adecuado control lipídico, que impide intensificar el tratamiento para alcanzar el objetivo establecido.

Entre otras muchas acciones sin duda la colaboración con atención primaria parece básica para mejorarlo, tal y como concluye el proyecto COLIPAR⁵, que tras mostrar a todos los centros de salud y especialidades, el grado de control de sus pacientes de muy alto riesgo cardiovascular y poner en marcha diferentes medidas (reuniones presenciales y *on line*, formación, etc.) demostró una mejoría significativa del control lipídico pasando del 33,6% de pacientes en objetivo al 45,6% y con una media de cLDL en $77,9 \pm 28,5$ mg/dl. Por tanto, una

actuación como la realizada, insistiendo en la importancia de este control con datos reales se ha mostrado útil para mejorar dicho control. En este sentido y dentro de las líneas estratégicas de la Sociedad Española de Cardiología, se sitúa el proyecto SEC-PRIMARIA, cuyo propósito es reducir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cardiopatía a través del empleo eficiente de los recursos disponibles.

Conclusiones

El cLDL es un factor causal de enfermedad cardiovascular. Un paciente que ha padecido un SCA es un paciente de muy alto riesgo, siendo su objetivo de control lipídico alcanzar un cLDL < 70 mg/dl (o reducirlo al menos un 50% si presenta un cLDL basal entre 70 y 135 mg/dl). Desde un punto de vista terapéutico, además de una correcta dieta y actividad física estructurada, deben prescribirse estatinas potentes a dosis altas, siendo necesario en ocasiones, para alcanzar objetivos, la asociación con ezetimibe. En los pacientes en los que persiste elevado el cLDL a pesar de una adecuada adherencia y correcto tratamiento o bien no toleren las estatinas se debe considerar un iPCSK9. A pesar de contar con un arsenal terapéutico eficiente la consecución de objetivos está muy lejos de lo deseable. Entre otras muchas causas, la inercia terapéutica del médico y la falta de adherencia al tratamiento por el paciente, explican los pobres resultados. Son necesarias diferentes medidas de mejora dentro de las cuales la optimización de la relación entre especialistas y atención primaria pueden resultar de ayuda para mejorar los resultados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32: 1769-818.
2. 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;23:636-48.
3. Galve E, Cordero A, Cequier A, et al. Grado de control lipídico en pacientes coronarios y medidas adoptadas por los médicos. Estudio REPAR. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:931-8.
4. Gómez-Barrado JJ, Ortiz Cortés C, Gómez-Turégano M, et al. Control lipídico en pacientes con enfermedad coronaria del Área de Salud de Cáceres (España): estudio LIPICERES. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:13-9.
5. Cosín-Sales J, Gisbert-Criado R, Maceira AM, et al. Mejora del tratamiento de la dislipemia para pacientes con muy alto riesgo cardiovascular en la práctica clínica. Proyecto COLIPAR. DOI:10.1016/j.recesp.2017.07.014.