

Descenso del colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad y regresión de placa coronaria: Rol de la terapia hipolipemiente no estatínica asociada a estatinas

Dr. Walter Masson, Dr. Daniel Siniawski

Hospital Italiano de Buenos Aires. Sociedad Argentina de Lípidos, Buenos Aires, Argentina.

Introducción y objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue determinar si existe una asociación lineal entre los cambios porcentuales del colesterol de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) y la regresión del volumen de la placa coronaria estimada por ultrasonido endovascular (*multi-frequency intravascular ultrasound*, IVUS), luego de asociar un fármaco hipolipemiente no estatínico al tratamiento con estatinas.

Métodos: Dos investigadores independientes analizaron los trabajos publicados que exploraron el efecto de agregar un fármaco hipolipemiente no estatínico a la terapia con estatinas sobre la variación del volumen del ateroma coronario estimado por IVUS, con un seguimiento ≥ 6 meses. Se evaluaron los valores basales y finales del volumen de placa coronaria y el LDL-C. Se realizaron modelos de regresión lineal analizando la asociación entre las variaciones porcentuales del volumen de placa coronaria y el LDL-C.

Resultados: Se incluyeron 6 estudios con un total de 1.451 pacientes (5 estudios con ezetimibe y uno con evolocumab). El modelo de regresión lineal mostró una asociación significativa entre el descenso porcentual del LDL-C y la variación en el volumen de placa coronaria ($p=0,02$). Una disminución del 10% en el nivel de LDL-C se asoció con una reducción del volumen de placa coronaria del 1,5% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,3-2,6%). Asimismo, los resultados fueron consistentes al evaluar sólo los trabajos con ezetimibe o los estudios con un seguimiento ≥ 12 meses.

Conclusión: La reducción porcentual adicional de LDL-C alcanzada con fármacos hipolipemientes no estatínicos (ezetimibe y evolocumab) asociados a la terapia con estatinas, se correlacionó con una mayor regresión de la placa aterosclerótica coronaria cuantificada por IVUS.

PALABRAS CLAVE: Colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad, ultrasonido endovascular, placa coronaria, terapia hipolipemiente no estatínica, ezetimibe, evolocumab.

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son los fármacos hipolipemientes por excelencia, y uno de los pilares de la prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria. El impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular como consecuencia de la reducción del nivel del colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) con estatinas ha sido ampliamente demostrado¹. Sólo dos ensayos reportaron una reducción adicional en la incidencia de eventos cardiovasculares al agregar un fármaco hipolipemiente no estatínico (ezetimibe o evolocumab) al tratamiento estándar con estatinas en pacientes de alto riesgo cardiovascular²⁻³. En el caso del estudio IMPROVE-IT, que evaluó el agregado de ezetimibe, el beneficio fue de escasa magnitud a pesar de un seguimiento prolongado (6 años). En el ensayo FOURIER, que analizó el agregado de evolocumab, la reducción del punto final primario observada fue menor a la esperada considerando el descenso de LDL-C alcanzado, aunque la breve duración del estudio podría, en parte, explicar dichos hallazgos. Por tal motivo, resulta importante la búsqueda de mayor evidencia a favor de estos fármacos.

Diferentes estudios han demostrado una asociación entre el descenso del LDL-C y la regresión de la placa coronaria cuantificada por ultrasonido endovascular (*multi-frequency intravascular ultrasound*, IVUS)⁴⁻⁵.

Recibido en julio de 2017 - Aceptado en agosto de 2017
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia
Email: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

El estudio REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) demostró regresión de la placa coronaria mediada por estatinas cuando el descenso en el nivel de LDL-C superaba el 50%⁶. Asimismo, un reciente estudio que utilizó como herramienta estadística a la meta-regresión, reportó una asociación significativa entre la regresión de la placa coronaria mediada por fármacos y los eventos clínicos (infarto agudo de miocardio y revascularización)⁷.

El efecto sobre la placa aterosclerótica mediado por estatinas podría incluir mecanismos relacionados con el propio descenso del colesterol y otros mecanismos extralipídicos (efectos pleiotrópicos)⁸. Esto último representaría una ventaja de las estatinas por sobre otros fármacos hipolipemiantes, aunque su real impacto es controvertido. En los últimos años, varios estudios realizados en pacientes tratados con estatinas han analizado el efecto de fármacos hipolipemiantes no estatínicos sobre la regresión de la placa aterosclerótica coronaria evaluada por IVUS⁹⁻¹⁴.

En este contexto, y analizando los datos previamente publicados, el objetivo de nuestro estudio fue determinar la existencia de asociación lineal entre los cambios porcentuales en el nivel de LDL-C y la regresión del volumen de la placa coronaria estimada por IVUS, luego de asociar un fármaco hipolipemiante no estatínico al tratamiento con estatinas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Dos revisores independientes llevaron a cabo la búsqueda en las bases electrónicas *PubMed/Medline*, *EMBASE* y *Cochrane Clinical Trials*, utilizando los siguientes términos (en español e inglés): “ultrasonido endovascular”, “IVUS”, “regresión de aterosclerosis”, “fármacos hipolipemiantes no estatínicos”, “ezetimibe”, “niacina”, “resinas”, “inhibidores de PCSK9” y “fibratos”.

Los estudios seleccionados debían cumplir con los siguientes criterios: a) que hayan explorado el efecto de agregar un fármaco hipolipemiante no estatínico a la monoterapia con estatinas sobre la variación del volumen del ateroma coronario estimado por IVUS; b) que tuvieran un grupo control/placebo; c) que el tiempo de seguimiento fuera ≥ 6 meses; d) que reportaran la medición del volumen de placa expresado en mm³ y los valores de LDL-C, basal y al finalizar el seguimiento.

Los valores medios fueron considerados para el análisis. La calidad de los estudios fue evaluada por la escala de Jadad.

El cambio en el valor de LDL-C entre el basal y el final del seguimiento se calculó y se expresó como porcentaje.

Se analizaron los valores basales y finales del volumen de placa coronaria (expresada en mm³). Se calculó la variación porcentual utilizando la siguiente fórmula: volumen de placa al final del estudio - volumen de placa basal / volumen de placa basal x 100.

Se realizaron tres modelos de regresión lineal analizando la asociación entre la variación porcentual del volumen de placa coronaria y el porcentaje de descenso de LDL-C: 1) en todos los estudios incluidos; 2) en los estudios que utilizaron sólo ezetimibe; 3) en los estudios que tuvieron un seguimiento de al menos 12 meses.

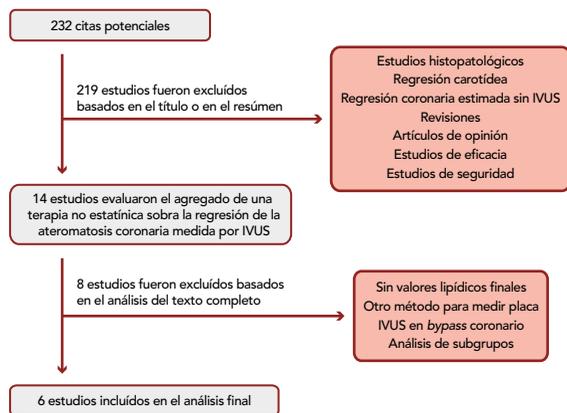
Se analizó la correlación con la prueba de Pearson. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA versión 13. Se trabajó con pruebas de dos colas y un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Dos investigadores independientes efectuaron una búsqueda sistemática en la literatura de los estudios compatibles con los criterios mencionados. A partir de 210 citas potenciales, 14 estudios fueron seleccionados y evaluados en forma completa. Ocho estudios fueron excluidos por alguna de las siguientes causas: 1) ausencia de los valores lipídicos al final del seguimiento; 2) cuantificación de la regresión de la placa coronaria con otra metodología; 3) análisis de subgrupos del estudio principal. La selección de los estudios incluidos en el análisis final puede observarse en el diagrama de flujo esquematizado en la Figura 1.

Sólo un estudio no fue aleatorizado y todos los estudios tuvieron una aceptable calidad metodológica (3 o más puntos en la escala de Jadad).

Figura 1. Diagrama de flujo sobre la selección de los estudios analizados



En total se incluyeron y analizaron 6 estudios con un total de 1.451 pacientes. Cuatro estudios incluyeron a pacientes con enfermedad coronaria estable y 2 de ellos evaluaron a sujetos luego de un síndrome coronario agudo. Una publicación estableció como criterio de inclusión el uso de estatinas al menos 4 semanas antes del ingreso al estudio, otros 2 trabajos incluyeron sólo a pacientes sin estatinas, mientras que los 3 estudios restantes permitieron incluir a pacientes con o sin estatinas previas a la randomización. Se incluyeron 5 estudios que evaluaron el agregado de ezetimibe y un trabajo que analizó el efecto adicional de evolocumab, un inhibidor de la PCSK9 (proprotein converta sesubtilisin/kexin type 9). No hallamos estudios con niacina, resinas o fibratos que cumplieran con los requisitos metodológicos propuestos en nuestra investigación. En los estudios que incluyeron a pacientes con síndrome coronario agudo, la medición con IVUS se realizó en un segmento coronario distinto al de la lesión culpable.

El seguimiento osciló entre los 6 y 19 meses. Las características de los estudios incluidos en el análisis pueden observarse en la Tabla 1.

Al analizar la totalidad de los estudios, la correlación entre el descenso porcentual de LDL-C y el cambio en el volumen de la placa coronaria fue aceptable ($r=0,645$). Dicha correlación fue similar al analizar sólo los estudios con ezetimibe ($r=0,693$), y muy buena cuando se examinó el grupo de estudios que reportaron 12 meses o más de seguimiento ($r=0,871$).

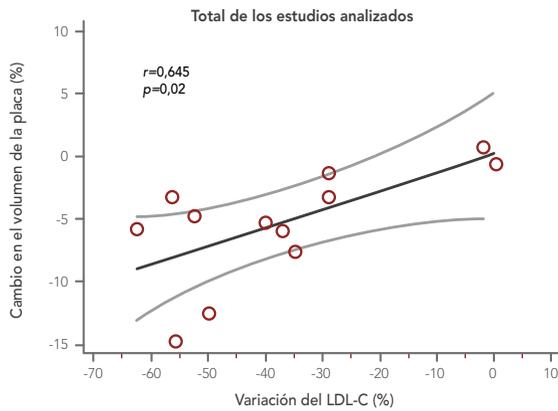
Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el análisis.

Estudio	N	Intervención	Reducc. LDL-C (%)	Cambio en el vol. de la placa coronaria (%)
HEAVEN ⁹	42	Atorvastatina 80 mg Ezetimibe 10 mg (Terapia intensiva)	-28,6	-3,09
HEAVEN ⁹	47	Estatinas (Terapia estándar)	-1,9	0,66
OCTIVUS ¹⁰	43	Atorvastatina 80 mg Ezetimibe 10 mg	-62,0	-5,65
OCTIVUS ¹⁰	44	Atorvastatina 80 mg	-52,4	-4,70
Masuda y cols. ¹¹	21	Rosuvastatina 5 mg Ezetimibe 10 mg	-55,8	-14,80
Masuda y cols. ¹¹	19	Rosuvastatina 5 mg	-36,8	-5,98
GLAGOV ¹²	484	Estatinas Evolocumab	-56,3	-3,10
GLAGOV ¹²	484	Estatinas	0,2	-0,47
PRECISE-IVUS ¹³	100	Atorvastatina Ezetimibe	-40,0	-5,40
PRECISE-IVUS ¹³	102	Atorvastatina	-29,0	-1,30
ZEUS ¹⁴	50	Atorvastatina 20 mg Ezetimibe 10 mg	-49,8	-12,50
ZEUS ¹⁴	45	Atorvastatina 20 mg	-34,6	-7,50

El modelo de regresión lineal mostró una asociación significativa entre el descenso porcentual de LDL-C y la variación en el volumen de la placa coronaria, tanto en el análisis de todos los estudios ($p=0,02$), como en el grupo de estudios que evaluaron el agregado de ezetimibe ($p=0,02$) o en los trabajos con un año o más de seguimiento ($p=0,0048$). La representación gráfica de la asociación entre el marcador lipídico y el cambio porcentual en el volumen de la placa coronaria puede observarse en las Figuras 2, 3 y 4.

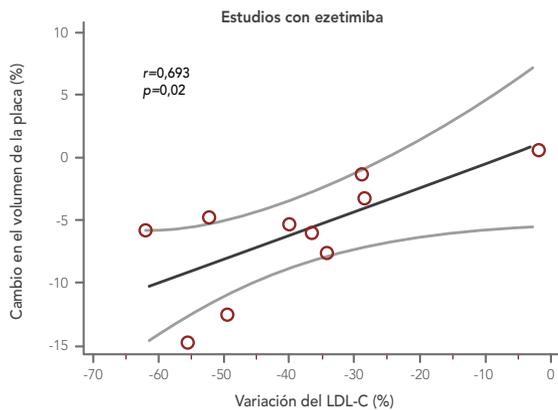
En el análisis de todos los estudios, una disminución del 10% en el nivel de LDL-C se asoció con una reducción del volumen de la placa coronaria del 1,5% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,3-2,6%). Asimismo, la misma reducción del marcador lipídico se asoció con una variación del 1,8% (IC 95%: 0,3-3,5%) y el 0,9% (IC 95%: 0,4-1,4%) en el volumen de la placa coronaria, analizando sólo los trabajos con ezetimibe o los estudios con ≥ 12 meses de seguimiento, respectivamente.

Figura 2. Asociación entre la variación del LDL-C (%) y el cambio en el volumen de la placa (%). Análisis del total de los estudios (n=6)



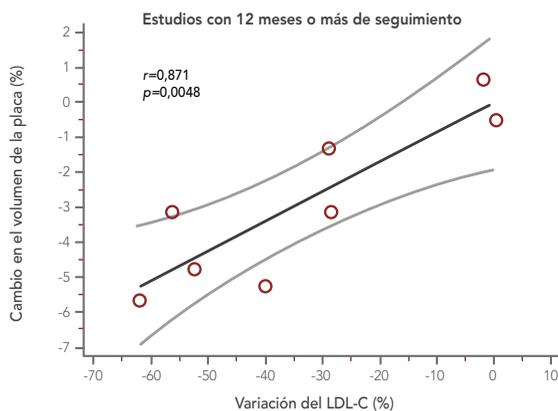
Referencias: LDL-C, colesterol de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*).

Figura 3. Asociación entre la variación del LDL-C (%) y el cambio en el volumen de la placa (%). Análisis de los estudios con ezetimibe (n=5)



Referencias: LDL-C, colesterol de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*).

Figura 4. Asociación entre la variación del LDL-C (%) y el cambio en el volumen de la placa (%). Análisis de los estudios con ≥ 12 meses (n=4)



Referencias: LDL-C, colesterol de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demostró una asociación significativa entre el descenso porcentual del LDL-C logrado con terapias hipolipemiantes no estatinicas y la reducción del volumen de placa coronaria estimada por IVUS. Los resultados fueron consistentes tanto al evaluar el total de los estudios, como en los dos subanálisis realizados (estudios con ezetimibe y estudios con 12 meses o más de seguimiento).

La regresión de la aterosclerosis es un punto final subrogado de los eventos cardiovasculares clínicos. Múltiples métodos diagnósticos se han utilizado para evaluar la composición de la placa aterosclerótica¹⁵, aunque la mayoría de los estudios que evaluaron el impacto de intervenciones farmacológicas sobre la progresión/regresión de la aterosclerosis emplearon la medición del espesor medio-intimal carotídeo por ultrasonido o el IVUS coronario. Sin embargo, estos dos últimos métodos no poseen el mismo valor predictivo. En comparación a la monoterapia con estatinas, la combinación de ezetimibe-simvastatina no mostró un efecto beneficioso sobre la progresión de la aterosclerosis evaluada a través del espesor medio-intimal carotídeo¹⁶. Un reciente metaanálisis no halló una asociación significativa entre la reducción en el valor de LDL-C y la progresión de la aterosclerosis estimada por ultrasonido carotídeo¹⁷. En nuestro trabajo, seleccionamos los estudios que evaluaron la regresión de la aterosclerosis por IVUS, método sistematizado y con mayor evidencia publicada⁷.

Algunos reportes previos utilizaron un análisis similar al desarrollado en nuestro trabajo, aunque exploraron el efecto de las estatinas contra placebo o un grupo control, o entre dos estatinas de diferente intensidad⁴⁻⁵. En este sentido, nuestro trabajo evaluó por primera vez y con la misma metodología, el efecto sobre la placa de ateroma coronario que se obtuvo al asociar una terapia hipolipemiente no estatinica con estatinas.

A pesar de la terapia con estatinas, el riesgo residual es elevado¹⁸. Según esta perspectiva, parecería que una forma efectiva de potenciar la reducción del riesgo cardiovascular sería disminuyendo aún más el nivel de LDL-C con otros fármacos hipolipemiantes no estatinicos¹⁹. La hipótesis de “cuanto más bajo el nivel de LDL-C, mejor” se corresponde con los hallazgos del punto final subrogado evaluado en nuestro trabajo. Del

mismo modo, nuestros resultados se alinean con los hallazgos recientemente reportados en ensayos clínicos e incrementan el cuerpo de evidencia a favor de la terapia hipolipemiente con fármacos diferentes a las estatinas como ezetimibe y evolocumab^{2,3}.

En nuestro estudio, la correlación entre el descenso porcentual del LDL-C y la variación en el volumen de la placa coronaria fue aceptable ($r=0,65$). Este hallazgo fue mejor que el reportado en el trabajo con estatinas por nuestro grupo, llevado a cabo con la misma metodología ($r=0,48$)⁵. En ambos casos, la correlación moderada implica que la progresión/regresión de la aterosclerosis es multicausal, no dependiendo exclusivamente del descenso en el nivel de colesterol. Asimismo, nuestros hallazgos mostraron que por cada 10% de reducción en el nivel de LDL-C, la disminución en el volumen de la placa coronaria fue de 1,8%. Este valor es menor que el observado en el trabajo con estatinas (2,7%)⁵, aunque dada la naturaleza de dichos análisis, esta comparación es sólo especulativa.

Los resultados fueron consistentes tanto al evaluar el total de los estudios (ezetimibe y evolocumab) como al analizar sólo los trabajos con ezetimibe, sugiriendo que sería más relevante el descenso del LDL-C en sí mismo que el mecanismo farmacológico que lo genera²⁰. En ese sentido, un reciente subanálisis del estudio PRECISE-IVUS realizado en pacientes con síndrome coronario agudo, concluyó que la regresión de la placa aterosclerótica coronaria se asoció más al descenso del LDL-C que a la terapia instaurada (estatinas de alta intensidad o terapia combinada)²¹.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones: 1) dado que se trata de un análisis de datos secundarios, la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas, el tiempo de seguimiento y el número de pacientes incluidos limita los resultados. Sin embargo, el objetivo fundamental de nuestro trabajo fue mostrar la relación lineal entre los cambios en los niveles de lípidos y la regresión de la placa aterosclerótica, y no forzar una medida de resumen; 2) en análisis anteriores, el nivel de proteína C-reactiva fue un determinante importante de la regresión de la placa²². Nuestro estudio no analizó marcadores inflamatorios por no disponer en todos los estudios de dicho dato de laboratorio; 3) nuestro análisis se efectuó con los datos promedio provenientes de estudios publicados y no con los datos individuales de los pacientes, afectando la precisión de nuestros resultados.

CONCLUSIÓN

La reducción porcentual adicional de LDL-C alcanzada con fármacos hipolipemiantes no estatinicos (ezetimibe y evolocumab) asociados a la terapia con estatinas, se correlacionó con una mayor regresión de la placa aterosclerótica coronaria cuantificada por IVUS. Considerando a la regresión de placa como un subrogante de eventos cardiovasculares, podemos concluir que nuestros hallazgos refuerzan los resultados de los últimos ensayos clínicos publicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, *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 Nov 13; 376 (9753): 1670-81.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al.*; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18; 372 (25): 2387-97.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.*; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4; 376 (18): 1713-22.
4. Bedi U, Singh M, Singh P, Molnar J, Khosla S, Arora R. Effects of statins on progression of coronary artery disease as measured by intravascular ultrasound. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Jul; 13 (7): 492-6.
5. Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G, Giorgi M, Huerín M. Association between LDL-C, non HDL-C, and apolipoprotein B levels with coronary plaque regression. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Jul; 105 (1): 11-9.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, *et al.*; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Mar 3; 291 (9): 1071-80.

7. D'Ascenzo F, Agostoni P, Abbate A, Castagno D, Lipinski MJ, Vetrovec GW, *et al.* Atherosclerotic coronary plaque regression and the risk of adverse cardiovascular events: a meta-regression of randomized clinical trials. *Atherosclerosis*. 2013 Jan; 226 (1): 178-85.
8. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017 Jan 6; 120 (1): 229-43.
9. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R, *et al.* Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study. *Circ J*. 2012; 76 (1): 176-83.
10. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Antonsen L, Junker A, Veien K, *et al.* Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017 Mar; 18 (2): 110-7.
11. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, Nishimura Y, Sasou T, Nakata T, *et al.* Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2015 May 13; 56 (3): 278-85.
12. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, *et al.* Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Dec 13; 316 (22): 2373-84.
13. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, *et al.*; PRECISE-IVUS Investigators. 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*. 2015 Aug 4; 66 (5): 495-507.
14. Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, Ogita M, Miyazaki T, Tamura H, *et al.* Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (eZetimibe Ultrasound Study). *IJC Metabolic & Endocrine*. 2014; 3: 8-13.
15. Silva Marques J, Pinto FJ. The vulnerable plaque: current concepts and future perspectives on coronary morphology, composition and wall stress imaging. *Rev Port Cardiol*. 2014 Feb; 33 (2): 101-10.
16. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, *et al.*; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3; 358 (14): 1431-43.
17. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20 (1): 108-21.
18. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 4; 46 (7): 1225-8.
19. Packard CJ, Weintraub WS, Laufs U. New metrics needed to visualize the long-term impact of early LDL-C lowering on the cardiovascular disease trajectory. *Vascul Pharmacol*. 2015 Aug; 71: 37-9.
20. Whayne TF. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C): how low? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017; 15 (4): 374-9.
21. Tsujita K, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Sugiyama S, Sumida H, *et al.*; PRECISE-IVUS Investigators. Lipid profile associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: Subanalysis of PRECISE-IVUS trial. *Atherosclerosis*. 2016 Aug; 251: 367-72.
22. Puri R, Libby P, Nissen SE, Wolski K, Ballantyne CM, Barter PJ, *et al.* Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Apr; 15 (4): 380-8.