

Tratamiento de las dislipidemias en pacientes con síndromes coronarios agudos

Treatment of dyslipidemias in acute coronary syndrome patients

Dr. Alan Sigal¹ y Dr. Juan Pablo Costabel¹

¹ Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Los pacientes con síndrome coronario agudo tienen riesgo elevado de presentar eventos adversos cardiovasculares a corto y largo plazo. Gran parte de este riesgo involucra el perfil lipídico de estos pacientes. Este trabajo revisó la incidencia de dislipidemias en pacientes con síndrome coronario agudo, que no debe faltar en la evaluación bioquímica, las herramientas disponibles en la actualidad para tratarlas y las perspectivas futuras.

PALABRAS CLAVE: síndromes coronarios, dislipidemias, unidad coronaria.

Abstract

Patients with acute coronary syndrome are at high risk of suffering adverse cardiovascular events in the short and long term. Much of this risk involves the lipid profile of these patients. In this paper we will review the incidence of dyslipidemia in patients with an acute coronary syndrome, what should not be missing in their biochemical evaluation, the tools we have to treat them, and future perspectives.

KEYWORDS: coronary syndromes, dyslipidemias, coronary care unit.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos lipídicos representan uno de los principales factores de riesgo para presentar un síndrome coronario agudo (SCA). No solo esto, sino que luego de haber tenido un cuadro de este tipo, el tratamiento correcto de las dislipidemias se vuelve crucial, ya que reduce significativamente el riesgo cardiovascular (CV), mientras que el control insuficiente expone a los pacientes a una mayor posibilidad de presentar eventos CV, con alta morbimortalidad.

PARÁMETROS QUE DEBEN MEDIRSE

Colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc)

Los valores elevados de LDLc se asocian de manera directa con el riesgo de presentar eventos CV,¹

vinculado con mayor concentración plasmática de estas partículas, mayor tendencia a acumularse dentro de la íntima vascular,² lo que constituye el componente principal de la progresión de la aterosclerosis. Entre muchos de los estudios genéticos y epidemiológicos disponibles, 2 grandes cohortes (300 000 y 600 000 pacientes, respectivamente) han demostrado de manera inequívoca una relación logarítmica directa entre las concentraciones de LDLc y el riesgo de eventos CV.^{3,4} Los ensayos de aleatorización mendeliana⁵ han confirmado esto de manera constante.

Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc)

Los primeros estudios epidemiológicos demostraron de manera congruente una relación lineal e inversa entre los niveles de HDLc y los eventos CV.⁴ Cada aumento de 1 mg/dl en los

niveles de HDLc se asoció con una reducción del 3% al 4% en la mortalidad CV,⁶ lo que indica que alcanzar niveles altos de HDLc podría reducir el riesgo de eventos CV.

El HDLc promueve la salida de colesterol de las células espumosas de los macrófagos en los vasos ateromatosos y, así, reduce la carga de colesterol y la inflamación impulsada por los macrófagos. En modelos experimentales se ha demostrado que la administración de formas de HDL recombinantes, con baja concentración de lípidos, produjo la regresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con SCA.

En los últimos años, varios estudios genéticos y epidemiológicos han sugerido que los niveles de HDLc podrían no predecir los resultados CV en todas las poblaciones, en tanto han informado asociaciones inversas, con una meseta o, incluso, una curva en forma de U, por lo que los niveles muy altos de HDLc parecen relacionarse con mayor riesgo CV. Ko y col. hallaron que los pacientes con niveles de HDLc muy bajos (< 50 mg/dl en mujeres y < 40 mg/dl en hombres) o extremadamente altos (> 80 a 90 mg/dl) enfrentaron mayor riesgo de muerte respecto de aquellos con niveles de HDLc en rangos intermedios.⁷ Sin embargo, Yang y col. recientemente presentaron información sólida que respaldó el vínculo protector entre el HDLc y el riesgo CV clínico. En un estudio que incluyó a 343 687 sujetos de una cohorte nacional a gran escala, sometidos a exámenes de salud de rutina, los investigadores informaron que los menores niveles de HDLc se relacionaron estrechamente con mayor riesgo de mortalidad y eventos CV, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), mientras que los niveles extremadamente altos de HDLc no se asociaron con resultados adversos.⁸ En particular, en cuanto a la mortalidad CV y el infarto agudo de miocardio, el menor riesgo se observó en el extremo superior de los niveles de HDLc.

La complejidad de la relación entre el HDLc y los eventos CV podría estar relacionada con la presencia de genes protectores o deletéreos desde el punto de vista CV, así como por el hecho de que las subpartículas de HDL podrían no desempeñar el mismo papel en la aterosclerosis.

Triglicéridos (TG)

La hipertrigliceridemia se vincula con aumento del riesgo CV.⁹ Sin embargo, aún se discute si la asociación se da por los TG en sí o por la totalidad de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (ApoB), que se puede estimar con la medición del colesterol no asociado con HDL (no HDLc).⁴ Debe tenerse en cuenta que los TG están distribuidos en diversas lipoproteínas y que estas varían su densidad (relación masa/volumen), contenido de colesterol, TG, fosfolípidos y proteínas.

El incremento de los TG puede deberse al aumento de los quilomicrones séricos, lo que no favorece la aterogénesis y se vincula principalmente con riesgo de pancreatitis aguda. En cambio, en los pacientes con síndrome metabólico y resistencia a la insulina, el aumento suele deberse a la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en TG, que conducen al incremento de las LDL pequeñas y densas, extremadamente aterogénicas. Este espectro también se asocia con la reducción de las HDL, lo que dificulta su capacidad de extraer colesterol de los tejidos.¹⁰

Por lo tanto, la hipertrigliceridemia sola no aumenta el riesgo de eventos CV, pero su incremento en asociación con otras alteraciones de las lipoproteínas, como la reducción del HDLc, configura un perfil que sí es aterogénico.

No HDLc

El no HDLc es una forma de calcular todas las lipoproteínas que contienen ApoB. Se estima restando el HDLc al colesterol total. Su importancia radica en que incluye a las moléculas de colesterol de densidad intermedia (IDLc) y baja (VLDLc); esta última es altamente aterogénica. Diferentes estudios han comparado su utilidad y se halló que esta es similar o, incluso, superior a la medición del LDLc en cuanto a la estimación del riesgo CV.¹¹⁻¹³

Lipoproteína (a) (Lp[a])

La Lp(a) es una lipoproteína plasmática que consiste en una partícula de LDL, rica en colesterol; una molécula de apolipoproteína B100 (ApoB100) y una proteína adicional, la apolipoproteína (a), unidas mediante un enlace de disulfuro. Su importancia

radica en que, por su tamaño pequeño, puede atravesar libremente la barrera endotelial y, así, contribuir al proceso de aterosclerosis. Además, se asocia con efectos procoagulantes, por su similitud con el plasminógeno, y efectos proinflamatorios.¹⁴

Su elevación constituye un factor de riesgo para la enfermedad aterosclerótica, aunque no tan fuerte como el LDLc. Sin embargo, una exposición prolongada¹⁵ a altos valores de Lp(a) se relaciona fuertemente con mayor riesgo de presentar esta enfermedad.

ApoB

La ApoB (ApoB100 y, en menor medida, ApoB48)¹⁶ es una molécula que acompaña a todas las moléculas de LDL, VLDL, IDL y TG. Por lo tanto, su concentración plasmática representa la totalidad de las partículas aterogénicas que pueden depositarse en la pared arterial y contribuir al proceso aterosclerótico. Como mencionamos previamente, es similar al cálculo del no HDLc, aunque existen dudas¹⁷ acerca de si la medición directa de la ApoB aporta valor pronóstico adicional. Algunos ensayos^{18,19} demostraron que la medición de ApoB es mejor predictor de eventos que el no HDLc, mientras que otros trabajos no encontraron diferencias.²⁰ Sin embargo, a nivel individual, en un mismo nivel de ApoB, los valores de LDLc y no HDLc pueden variar en rangos muy amplios, incluso del percentil 25 al 75. Por lo tanto, en determinadas situaciones existe discordancia: por ejemplo, en un paciente los valores de ApoB pueden indicar alto riesgo, mientras que los de LDLc o no HDLc parecen implicar lo opuesto. Los análisis poblacionales han demostrado que la discordancia en estos grupos puede conllevar casi la mitad de la población y, por lo tanto, no son datos despreciables. El análisis de estos grupos muestra de forma sistemática y constante que la ApoB es un mejor predictor de riesgo CV que el no HDLc e, incluso, que el LDLc.²¹

ApoA

La ApoA recubre las moléculas del HDLc y, por lo tanto, su nivel se asocia de forma inversa con el riesgo CV. Los ensayos que evaluaron el valor del agregado de esta medición al perfil analítico habitual

hallaron un aumento leve, no significativo, en la capacidad predictiva del modelo para enfermedad CV, aunque sin capacidad de reclasificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo. Un estudio poblacional sugirió que el agregado de esta medición solo serviría para prevenir un evento por cada 4500 pacientes en 10 años.²² Por el momento, no parece agregar valor al perfil lipídico mencionado previamente.

BENEFICIOS DE LA REDUCCIÓN DE LOS LÍPIDOS

LDLc

La reducción del LDLc se relaciona directamente con la disminución del riesgo de presentar eventos CV: por cada 38 mg/dl de LDLc que se reducen, disminuye un 10% la mortalidad total, un 20% la mortalidad de origen coronario, un 23% el riesgo de eventos coronarios y un 22% el riesgo de eventos CV graves.²³ Es el objetivo terapéutico principal en pacientes con SCA y, por ello, las normas recomiendan reducciones cada vez más significativas.

HDLc

Los principales ensayos clínicos, que utilizaron distintos enfoques terapéuticos para aumentar los niveles de HDLc, han informado resultados poco alentadores. Los ensayos con niacina no mostraron beneficios y lo mismo ha ocurrido con los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). El dalcetrapib (DAL-OUTCOMES), el evacetrapib (ACCELERATE) o el nacetrapib (REVEAL) no lograron reducir el riesgo CV a pesar de casi duplicar el valor del HDLc.²⁴⁻²⁶

TG

Existen varios estudios de intervención dirigidos a la reducción del riesgo CV mediante el tratamiento de la hipertrigliceridemia, principalmente con fibratos.²⁷⁻³⁰ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en ninguno de ellos el criterio de inclusión tuvo en cuenta la concentración sérica de los TG. El HHS demostró una reducción significativa de los eventos CV con el uso de gemfibrozil, mediante la reducción del 30% de los TG, sin modificar el

LDLc, en pacientes en prevención secundaria. En el resto de los estudios no se observaron beneficios. Un metanálisis de todos estos estudios encontró una reducción significativa del 35% de los eventos al dividir a los sujetos con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia del resto.³¹

Teniendo en cuenta que la elevación aislada de los TG no constituye un factor de riesgo, pero sí lo es la elevación asociada con valores altos de LDLc o reducidos de HDLc, los pacientes con este perfil lipídico, aun si reciben tratamiento con estatinas, podrían beneficiarse de recibir un esquema destinado no solo a reducir la concentración de TG, sino a corregir las alteraciones potencialmente aterogénicas de las otras lipoproteínas. Los trabajos realizados con ácidos omega-3 purificados (REDUCE-IT), que incluyeron a pacientes con riesgo CV elevado, LDLc controlado con estatinas y TG elevados, mostraron beneficios en términos de la reducción de los eventos duros.

Lp(a)

Los ensayos aleatorizados de tratamientos para disminuir la Lp(a) hasta ahora no demostraron la reducción del riesgo CV. Sin embargo, un subanálisis reciente del FOURIER demostró una disminución del 26% de su valor con el uso de inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), además de la disminución del riesgo CV, independientemente de la lograda con la reducción del LDLc en pacientes con Lp(a) en el cuartil más alto.³² Por lo tanto, los investigadores señalaron que el posible beneficio de reducir la Lp(a) se verifica en pacientes con valores muy elevados, en los cuales se logra una disminución significativa.

PREVALENCIA DE TRASTORNOS LIPÍDICOS EN ESTOS PACIENTES

La prevalencia de trastornos lipídicos en pacientes que cursan un SCA es difícil de estimar y definir. En líneas generales, se tiende a considerar que todos los pacientes con un SCA tienen dislipidemia, entendida como un trastorno al menos funcional o morfológico. Sin embargo, en no todos los pacientes se observa la alteración de los niveles plasmáticos de colesterol. En el estudio INTERHEART, por ejemplo, la prevalencia de dislipidemia, definida

por la alteración en la relación ApoB/ApoA1, alcanzó el 57%.³³ Otro análisis de 14 ensayos clínicos encontró una prevalencia de hiperlipidemia de aproximadamente el 35%.³⁴

TERAPIAS DISPONIBLES PARA LA REDUCCIÓN DE LOS LÍPIDOS

Las herramientas farmacológicas con las que contamos para la reducción de los lípidos, con beneficios probados sobre la salud CV en la prevención secundaria, son las siguientes:

Estatinas

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa constituyen el pilar en el tratamiento de las dislipidemias posterior a un SCA. Los estudios como el CARE, el 4S, el LIPID o el HPS, ya hace muchos años demostraron la reducción de los eventos lograda con estatinas.³⁵⁻³⁸ Los metanálisis del CTT han demostrado de forma inequívoca que la reducción del LDLc, lograda con estatinas en la prevención secundaria, disminuye significativamente la aparición de eventos CV graves. A su vez, estos mismos ensayos han dejado en claro que el uso de estatinas con mayor intensidad es todavía más beneficioso; por ejemplo, las estatinas de tercera generación, principalmente rosuvastatina y atorvastatina.³⁹ Además, las estatinas poseen otros efectos beneficiosos, independientes de la reducción del LDLc, denominados “pleiotrópicos”,⁴⁰ como la mejoría en la función endotelial, la fibrinólisis endógena y la disminución de la vasoconstricción asociada con endotelina-1.

Ezetimibe

El ezetimibe es un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, mediante la inhibición de la proteína NPC1L1. Su uso agregado a las estatinas disminuye el LDLc un 20% a 25% por encima de lo logrado con estatinas en monoterapia.^{41,42} No solo eso, sino que en ensayos aleatorizados se ha demostrado una mayor reducción de los eventos CV con su uso. El estudio IMPROVE-IT aleatorizó a más de 18 000 pacientes luego de un SCA para recibir 40 mg de simvastatina más ezetimibe o placebo.⁴³ El agregado de ezetimibe en estos pacientes redujo el LDLc de 69 mg/dl a 53 mg/dl,

en promedio, y la combinación de eventos adversos CV de forma significativa. Las normas de práctica clínica recomiendan el agregado de ezetimibe al tratamiento con estatinas de alta intensidad cuando no se cumplen los objetivos terapéuticos (70 mg/dl o 55 mg/dl, según la guía).^{44, 45}

iPCSK9

La PCSK9 es una proteína que se expresa en el exterior celular de los hepatocitos. Su función es unirse y endocitar a los receptores de LDLc. Una mayor cantidad de PCSK9 reducirá la cantidad de receptores de LDLc disponibles, con lo cual se producirá menor reabsorción hepática de LDLc y, consecuentemente, aumentará su volumen circulante.⁴⁶ Este objetivo terapéutico comenzó a tomar relevancia en 2003 al demostrarse que las mutaciones en los genes que la codifican se asocian con ciertas formas de hipercolesterolemia familiar.⁴⁷ Posteriormente, otros estudios genéticos demostraron que los pacientes que portaban alelos de pérdida de función de la PCSK9 presentaban niveles menores de LDLc y menor riesgo CV.⁴⁸ A raíz de estos hallazgos, se crearon múltiples anticuerpos monoclonales dirigidos a inhibir a esta proteína, denominados, en conjunto, iPCSK9. De todos estos, dos se encuentran actualmente disponibles: el alirocumab y el evolocumab. Vale aclarar que un tercero, el bococizumab, se discontinuó dado que generaba resistencia a su efecto por la generación de anticuerpos contra la molécula con el paso del tiempo, dado que no es un anticuerpo 100% humano, como los dos mencionados previamente.⁴⁹

El estudio FOURIER aleatorizó a más de 27 000 pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida para recibir 140 mg de evolocumab cada 2 semanas, por vía subcutánea, o placebo. El LDLc se redujo, en promedio, un 59%, y alcanzó valores de 30 mg/dl.⁵⁰ El criterio principal de valoración de muerte CV, infarto, ACV, hospitalizaciones por angina inestable o revascularizaciones se redujo un 15%, de forma estadísticamente significativa, a expensas de una disminución en los infartos, los ACV isquémicos y las revascularizaciones.

El estudio ODDYSEY-OUTCOMES hizo lo propio con más de 18 000 pacientes con antecedentes de

SCA en el año anterior, con alirocumab.⁵¹ El criterio principal de valoración, igual que en el FOURIER, pero sin revascularizaciones, se redujo también un 15%. El beneficio mayor se observó en pacientes con valores de LDLc > 100 mg/dl antes del inicio del tratamiento con la molécula en estudio.

Inicialmente existió preocupación por los niveles bajos de LDLc alcanzados con estas moléculas, principalmente por un riesgo percibido de deterioro cognitivo. Para analizar esta hipótesis se realizó el estudio EBBINGHAUS, en un subgrupo de pacientes del FOURIER.⁵² De manera prospectiva se analizó la función cognitiva de estos pacientes mediante el cuestionario CANTAB. En un promedio de seguimiento de 19 meses no se observaron diferencias entre los pacientes que recibieron iPCSK9 y los asignados a placebo. Un metanálisis de 2019 demostró que los iPCSK9 reducen significativamente la incidencia de ACV e infarto agudo de miocardio, sin disminuir la mortalidad total o CV. No se observó el aumento de los efectos adversos en comparación con placebo.⁵³

Omega-3

El etilo de icosapento es un éster etílico del ácido eicosapentaenoico (EPA) del ácido graso omega-3. Estos ácidos grasos se han utilizado como moléculas para disminuir los TG, aunque en ensayos aleatorizados, con distintas formulaciones, hasta ahora no demostraron un beneficio CV.⁵⁴ Esto cambió con el estudio REDUCE-IT, que utilizó una dosis mayor (4 g) y una formulación con etilo de icosapento altamente purificado, en lugar de formulaciones mixtas que también incluían ácido docosahexaenoico (DHA).⁵⁵ En este ensayo, los pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida o diabetes, factores de riesgo, hipertrigliceridemia (135 a 499 mg/dl) y LDLc de 41 a 100 mg/dl, tratados con estatinas, fueron aleatorizados a EPA o placebo. El criterio principal de valoración se redujo un 25% y la mortalidad por causa cardiovascular, un 20%. El 70% de los pacientes incluidos estaba en prevención secundaria. También se produjo una reducción del 6.6% en el LDLc, además de la disminución de los TG. El estudio EVAPORATE demostró, además, que su uso redujo un 17% el volumen de la placa aterosclerótica coronaria medida por tomografía y la progresión.⁵⁶

Por el contrario, el estudio STRENGTH,⁵⁷ con una formulación mixta de EPA y DHA, también en dosis de 4 g diarios, no demostró beneficios en una población similar. Las diferencias tal vez se puedan explicar por los menores niveles de EPA circulantes, producto de la formulación utilizada. Otros investigadores postulan que las diferencias están en el placebo empleado. En el caso del ensayo REDUCE-IT, el aceite mineral utilizado como placebo (a diferencia del aceite de maíz usado en el STRENGHT) aumentó significativamente los valores de marcadores inflamatorios como interleuquina (IL) 6, Lp-PLA2, hs-CRP e IL-beta, por lo que el beneficio del EPA podría estar magnificado por un perjuicio del grupo placebo.⁵⁸ Otro estudio no encontró diferencias en el volumen de la placa aterosclerótica en el grupo de aceite mineral en comparación con otro grupo placebo del estudio GARLIC 5, por lo que aún se debate sobre esta hipótesis.⁵⁹

En definitiva, las altas dosis de EPA parecen ejercer un beneficio en la reducción del riesgo residual en pacientes con hipertrigliceridemia en prevención secundaria, así como en el volumen de la placa aterosclerótica.

Inclisiran

La PCSK9 es un objetivo de muchísimo interés para las terapias hipolipemiantes. Así como su función se puede inhibir mediante la administración quincenal de iPCSK9, también han surgido formas de actuar en forma más precoz, inhibiendo su síntesis. El inclisiran es un ARN pequeño de interferencia que inhibe la síntesis hepática de PCSK9. Se ha demostrado su potencia para reducir el LDLc en pacientes con enfermedad CV establecida y LDLc elevado (> 70 mg/dl) a pesar de recibir tratamiento con estatinas, como sucedió en el estudio ORION-11, en el que el LDLc se redujo más de un 50%.⁶⁰ Sin embargo, aún no contamos con información de la reducción de los eventos CV (el estudio ORION-4 se encuentra en curso al momento de escribir este artículo⁶¹), pero resultaría difícil de explicar que una reducción importante del LDLc no esté acompañada por la disminución de los eventos, dado que ya se ha observado la caída del riesgo lineal con el descenso del LDLc. Además, a diferencia de los iPCSK9, su administración es cada

6 meses, en lugar de cada 15 días, lo que facilitaría mucho su uso. Debido a esto, la *Food and Drug Administration* (FDA) ya ha autorizado su uso en los EE. UU. para los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad CV establecida que no cumplen las metas del LDLc a pesar de recibir tratamiento con estatinas.⁶²

Ácido bempedoico

Es una prodroga para administración oral que se convierte a su metabolito activo en los hepatocitos y actúa inhibiendo una enzima clave del proceso de la síntesis hepática de colesterol. El estudio CLEAR demostró una reducción del LDLc, de aproximadamente el 20%, en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida o hipercolesterolemia familiar heterocigota, que persistían con valores altos de LDLc a pesar de recibir tratamiento con estatinas.⁶³ Al igual que el inclisiran, aún no contamos con información sobre la reducción de los eventos CV (estudio CLEAR-OUTCOMES, en curso⁶⁴), pero la FDA aún no autorizó su uso.⁶⁵ Es importante destacar que los pacientes con SCA fueron excluidos de estos ensayos, por lo que, por el momento, en lo inmediato posterior a un evento, no tendrían indicación.

VALORES OBJETIVO DE LOS LÍPIDOS

Recientemente, el consenso internacional señalaba que el objetivo mínimo de LDLc, luego de un SCA, era < 70 mg/dl.⁶⁶ Sin embargo, los ensayos que evaluaron los iPCSK9 que reducen el colesterol aún más siguen mostrando una relación directa entre el descenso del LDLc y la disminución de los eventos CV, por lo que no parece existir un punto a partir del cual se produce daño por la disminución del LDLc. A partir de estos datos, las últimas normas europeas volvieron aún más estricto el objetivo:⁴⁵ LDLc < 55 mg/dl en todos los pacientes en prevención secundaria y < 40 mg/dl en los pacientes con 2 eventos o más en el plazo de 2 años.

En relación con el resto del perfil lipídico, no existen objetivos claros en comparación con lo que ocurre con el LDLc. En el caso de las dislipemias mixtas y si tenemos en cuenta los resultados del estudio REDUCE-IT, los TG deberían estar por debajo de 135 mg/dl.

En el caso de la Lp(a), cuanto más bajo esté su nivel, mejor; lo contrario ocurre para el HDLc, aunque no tenemos valores específicos de corte para guiarnos. Para la Lp(a), un estudio sugiere que en pacientes en prevención secundaria haría falta un descenso de al menos 50 mg/dl para obtener un beneficio en la reducción de los eventos CV graves, pero esto aún no se ha trasladado a las guías de práctica clínica.⁶⁷

¿CON QUÉ VELOCIDAD DEBE LOGRARSE LA REDUCCIÓN DE LOS LÍPIDOS?

El 60% de los eventos CV luego de un SCA se producen en los 3 primeros meses y la mayor parte de estos eventos se relaciona con los accidentes de las placas que estaban vulnerables.⁶⁸ Las características de las placas pueden modificarse con la terapia hipolipemiente.

Luego de un SCA y en el momento del alta, los pacientes deben recibir estatinas de alta intensidad y se debe considerar el agregado de ezetimibe, sobre todo en aquellos con LDLc muy elevado al comienzo o en aquellos que ya recibían estatinas. Un estudio que incluyó pacientes luego de un SCA de muy alto riesgo, con valores de LDLc > 116 mg/dl, evaluó la aleatorización a evolocumab frente a placebo desde el momento del alta, junto con 40 mg de atorvastatina y 10 mg de ezetimibe. Se observó una reducción significativa del LDLc (22 mg/dl frente a 48 mg/dl) y de los eventos adversos CV graves luego de un seguimiento de 3 meses (24.6% frente a 8.8%), lo que acentuó la hipótesis de que el control intensivo y precoz es fundamental en estos pacientes.

Luego del evento, a las 4 a 6 semanas, se debe realizar un control del perfil lipídico y, en caso de no conseguir un descenso > 50% del LDLc o de no cumplir los objetivos terapéuticos, el tratamiento se debe escalar y volver a evaluar en 4 a 6 semanas.⁶⁹

Es importante vencer la inercia terapéutica que muchas veces perjudica a estos pacientes. Un estudio de 1000 pacientes efectuado en la Argentina en prevención secundaria demostró que apenas un 58% de los participantes recibía estatinas en dosis altas, y que el cumplimiento de las metas terapéuticas fue de solo el 30% si se utilizaban los criterios de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) o de un 16% si se usaban los de la *European*

Society of Cardiology (ESC). El ezetimibe también fue subutilizado, en apenas un 3% de los pacientes.⁷⁰ Las causas más frecuentes de discontinuación de las estatinas en dosis adecuadas incluyen las miopatías, pero también muchos pacientes nunca tienen un control adecuado de su perfil lipídico luego del evento; además, tampoco se indica un tratamiento intensivo. Entonces, es importante tener presente siempre estos objetivos y realizar un chequeo periódico para que las metas se cumplan y tomar las medidas necesarias para lograrlas.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Existen múltiples estudios que están evaluando nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes con dislipidemia. A continuación, resumimos las principales:

ApoA1 purificada

Al momento de escribir esta revisión, se encuentra en curso el ensayo en fase III AEGIS-II, que evalúa la reducción de eventos CV graves con el uso de CSL112 en pacientes luego de un infarto agudo de miocardio.⁷¹ Esta molécula es una ApoA1 humana, purificada y reconstituida, con gran capacidad para aumentar el eflujo de colesterol. En el ensayo, luego del infarto agudo de miocardio, los pacientes reciben una dosis por semana, durante 4 semanas, iniciando antes del quinto día del evento, con el objetivo de lograr concentraciones muy altas de HDLc durante el período más vulnerable de los pacientes con SCA y reducir los eventos duros.

Proteína 3 similar a la angiopoyetina (ANGPTL3)

La ANGPTL3 inhibe la hidrólisis de TG por la lipoproteinlipasa. El evinacumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a inhibir esta molécula, que produjo una marcada reducción de los TG y, también, del LDLc, aun en la hipercolesterolemia familiar homocigota.⁷² No contamos aún con ensayos que demuestren la reducción de los eventos adversos CV con esta molécula, tampoco en el escenario del SCA.

El oligonucleótido antisentido dirigido a inhibir la síntesis de la enzima ANGPTL3, denominado

AKCEA-ANGPTL3-LRx (ASO), se probó en un ensayo clínico en fase I en el que los participantes recibieron hasta 80 mg en una dosis única o hasta 60 mg semanales. Después de 6 semanas de tratamiento se observó una reducción de los niveles de TG, LDLc y ApoB. Recientemente, también se completó un estudio en fase II en pacientes con hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de hígado graso no alcohólico (NCT03371355). Se logró el criterio principal de valoración, que fue la reducción significativa del nivel de TG. En la misma línea se probó un silenciador siRNA, denominado ARO-ANG3, en un ensayo en fase I/II (NCT03747224) en voluntarios sanos y sujetos dislipidémicos, con buenos resultados.

Lp(a)

Se encuentra en curso el ensayo Lp(a)HORIZON que evalúa la reducción de eventos CV graves con el uso de la molécula TQJ230 mediante la reducción dirigida de la Lp(a).⁷³ IONIS-Apo(a)LRx es un nucleótido antisentido de segunda generación, modificado con N-acetilgalactosamina, diseñado para tener absorción alta y selectiva por parte de los hepatocitos. En un estudio en fase I, los sujetos fueron asignados al azar a una dosis única de 10 mg a 120 mg o dosis múltiples de 10 mg, 20 mg o 40 mg de IONIS-Apo(a)LRx, por vía subcutánea. A los 30 días de la administración de la dosis única se notó una reducción significativa de la Lp(a) en todos los grupos. Se observaron reducciones de la Lp(a) del 66%, 80% y 92% en los grupos de 10 mg, 20 mg y 4 mg, respectivamente.

CONCLUSIONES

El tratamiento de las dislipidemias en el contexto de los SCA ha cambiado mucho en los últimos años, y pretende hacerlo aún más en los venideros. Afortunadamente, es un área en la que la optimización de los tratamientos tendrá un impacto precoz en la mejoría de la cantidad y la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: 1, evidence from genetic,

epidemiologic, and clinical studies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38(32):2459-2472, Aug 2017.

2. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 161:161-172, 2015.

3. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 307:2499-2506, 2012.

4. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370(9602):1829-1839, 2007.

5. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 60:2631-2639, 2012.

6. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 79:8-15, 1989.

7. Ko D, Alter DA, Guo H, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study. *J Am Coll Cardiol* 68(19):2073-2083, Nov 2016.

8. Yang Y, Han K, Park SH, Kim MK, Yoon K, Lee SH. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of myocardial infarction, stroke, and cause-specific mortality: a nationwide cohort study in Korea. *J Lipid Atheroscler* 10(1):74-87, Jan 2021.

9. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 81:7B-12B, 1998.

10. Carranza-Madrigal J. Triglicéridos y riesgo cardiovascular. *Med Int Méx* 33(4):511-514, Jul 2017.

11. Frost PH, Havel, RJ. Rationale for use of non-high density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 81:26B-31B, 1998.
12. Cui Y, Blumenthal S, Flaws JA, et al. Non-high density cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Inter Med* 161:1413-1419, 2001.
13. Rywik S, Manolio T, Pajak A, et al. Association of lipids and lipoprotein level with total mortality and mortality caused by cardiovascular and cancer diseases (Poland and United States Collaborative Study on Cardiovascular Epidemiology). *Am J Cardio* 84(5):540-548, Sep 1999.
14. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 134(8):611-624, 2016.
15. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 361:2518-2528, 2009.
16. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 43(9):1363-1379, 2002.
17. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease. A narrative review. *JAMA Cardiol* 4(12):1287-1295, 2019.
18. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 225(2):444-449, 2012.
19. Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDLc and non-HDLc. *Eur J Prev Cardiol* 22(10):1321-1327, 2015.
20. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease: data from UK Biobank. *Circulation* 140(7):542-552, 2019.
21. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, et al. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA* 318(10):947-956, 2017.
22. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 307(23):2499-2506, 2012.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDLc cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670-1681, 2010.
24. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 367:2089-2099, 2012.
25. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 376:1933-1942, 2017.
26. HPS/TIMI/REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 377:1217-1227, 2017.
27. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol* 6(1):9-20, 2011.
28. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366:1849-1861, 2005.
29. 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* 317:1237-1245, 1987.

30. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 341(6):410-418, Aug 1999.
31. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363(7):692-694, 2010.
32. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. Insights from the FOURIER trial. *Circulation* 139:1483-1492, 2019.
33. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937-952, 2004.
34. Khot UM, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290(7):898-904, 2003.
35. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *New Engl J Med* 335:1001-1009, 1996.
36. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389, 1994.
37. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Engl J Med* 339(19):1349-1357, Nov 1998.
38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22, 2002.
39. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, et al. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 87:28B-32B, 2001.
40. Laio JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:89-118, 2005.
41. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 93:1487-1494, 2004.
42. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atheroscl* 223(2):251-261, Aug 2012.
43. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
44. Virani SS, Smith JR SC, Stone NJ, Grundy SM. Secondary prevention for atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 141:1121-1123, 2020.
45. Collet JT, Thiele H, Barbatto E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 42:1289-1367, 2021.
46. Cunningham D, Danley D, Geoghegan K, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. *Nat Struct Mol Biol* 14:413-419, 2007.
47. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34:154-156, 2003.
48. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 354:1264-1272, 2006.
49. Ridker P, Tardif JC, Amarenco P, for the SPIRE Investigators, et al. Lipid-reduction variability and

antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 376:1517-1526, 2017.

50. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 376:1713-1722, 2017.

51. Schwartz GG, Steg G, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 379:2097-2107, 2018.

52. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 377:633-643, 2017.

53. Casula M, Olmastroni E, Bocallari MT, Tragni E, Pirillo A, Capatano A. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res* 143:143-150, May 2019.

54. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 367:309-318, 2012.

55. Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11-22, 2019.

56. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *European Heart Journal* 41:3925-3932, 2020.

57. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk. The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 324(22):2268-2280, 2020.

58. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, et al. Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1 β , interleukin-6, c-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation* 146(5):372-379, Aug 2022.

59. Lakshmanan S, Shekar C, Kinninger A, et al. Comparison of mineral oil and non-mineral oil placebo on coronary plaque progression by coronary computed tomography angiography. *Cardiovascular Research* 116:479-482, 2020.

60. Ray KK, Scott Wright PR, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382:1507-1519, 2020.

61. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 15 Oct 2018 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>.

62. FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults [Internet]. *FDA.gov*; 22 Dic 2021 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>.

63. Ray KK, Bays HE, Capatano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 380:1022-1032, 2019.

64. Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 15 Dic 2016 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>.

65. FDA Approves Bempedoic Acid for Treatment of Adults With HeFH or Established ASCVD [Internet]. *ACC.org*; 24 Feb 2020 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/24/10/09/fda-approves-bempedoic-acid-for-treatment-of-adults-with-hefh-or-established-ascvd>.

66. Trivi M, Costabel JP, Spennato M, et al. Consenso síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST-2020. *Rev Argent Cardiol* 88:6, 2020.

67. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-

lowering by 50 mg/dl (105 nmol/l) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40:255-266, 2020.

68. Stone SS, Serrao GW, Mehran R, et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Interventions* 7:543-551, 2014.

69. Mach F, Baigent C, Capatano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 41(1):111-188, Jan 2020.

70. Sigal AR, Antonioli M, Lopez Santi P, Aquino N, Lerech E, Botto F. Uso de agentes

hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 89:390-396, 2021.

71. Study to Investigate CSL112 in Subjects With Acute Coronary Syndrome (AEGIS-II) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 22 Mar 2018 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03473223?term=AEGIS&recrs=a&type=Int r&draw=2&rank=3>.

72. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377(3):211-221, 2017.

73. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 382(3):244-255, 2020.