

# La disminución del colesterol LDL sigue siendo la piedra angular para el control del riesgo cardiovascular residual

## Lowering LDL Cholesterol Remains the Cornerstone for Reducing Residual Cardiovascular Risk

ALBERTO LORENZATTI<sup>1</sup> 

Estudios epidemiológicos y genéticos sugieren al colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) como factor causal de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, (1) mientras que los resultados de un gran número de ensayos clínicos aleatorizados demostraron definitivamente que la disminución de los niveles de LDL-C se traduce en una reducción proporcional del riesgo de eventos cardiovasculares (CV). (2)

En la sociedad moderna, los individuos presentan valores de LDL-C muy superiores a los considerados fisiológicos, de alrededor de 25 mg/dL, (3) del mismo modo que los individuos con niveles bajos de LDL-C, determinados genéticamente, son sanos y presentan una incidencia muy baja de eventos CV. (4) Estas observaciones, junto con los resultados de los ensayos clínicos más recientes con inhibidores de proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), han demostrado que los niveles de LDL-C pueden reducirse muy por debajo de los clásicamente recomendados dando lugar a la idea de que alcanzar valores muy bajos de LDL-C puede aportar beneficios clínicos adicionales y de forma segura. (5, 6) En 2019 las “Guías ESC/EAS para el manejo de las dislipidemias: modificación lipídica para reducir el riesgo cardiovascular”, (7) establecieron nuevos objetivos para el LDL-C (<55 mg/dL + 50% de reducción respecto del valor inicial) para individuos con muy alto riesgo cardiovascular, basándose en la muy fuerte evidencia obtenida de los estudios más recientes con fármacos no-estatinicos, *on top* de estatinas. Dichas metas para el control del LDL-C se hallan hoy generalizadas y adoptadas por la mayoría de las recomendaciones locales e internacionales.

Por otro lado, el concepto de riesgo cardiovascular residual (RR) surgió hace algunos años al observarse que a pesar de los excelentes resultados obtenidos con la utilización de estatinas en prevención cardiovascular, un significativo número de sujetos evidenciaban

progresión de su enfermedad aterosclerótica y eventos clínicos. Así fue como el riesgo residual comenzó a entenderse por aquel que persistía más allá del beneficio dado por el tratamiento con estatinas.

Rápidamente se expandió el concepto de riesgo residual hacia otros factores o marcadores considerados como determinantes de riesgo a pesar de un control, que se entendía como adecuado, del colesterol LDL. Es así que surgieron en el amplio espectro del RR conceptos como: riesgo residual inflamatorio, trombotico, por lipoproteína (a), por triglicéridos y por diabetes, (8) siendo estos dos últimos considerados como RR metabólico. (9)

En el sentido más amplio, el RR se refiere al riesgo de eventos cardiovasculares que persiste a pesar de que una persona haya recibido tratamiento y adoptado medidas para reducir dicho riesgo. Asimismo, el RR también puede deberse a otros factores, como la genética, la falta de adherencia al tratamiento o a las recomendaciones de estilo de vida, e incluso a la falta de eficacia de las terapéuticas utilizadas.

En este número de la Revista Argentina de Cardiología, Masson y col. publican un muy interesante trabajo sobre el “Impacto de la optimización del tratamiento hipolipemiente en el riesgo cardiovascular residual” utilizando el modelo de simulación SMART-REACH, que predice el riesgo de eventos CV recurrentes. (10) De ese modo evalúan el riesgo residual (a 10 años y de por vida) en una población de prevención secundaria (PS), a partir de los niveles de LDL-C por fuera de las metas ( $\geq 55$  mg/dL), determinando el impacto de la optimización del tratamiento hipolipemiente en términos de la reducción de dicho RR.

Los autores incluyeron 187 pacientes (edad media  $67,9 \pm 9,3$  años, 72,7 % hombres), en quienes determinaron un RR muy considerable, calculado en aproximadamente 37% a 10 años y 60% a lo largo de

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:319-320. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i4.20663>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2023;91:xxx-xxx. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i4.20666>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Instituto Médico DAMIC / Fundación Ruscalleda de Investigación en Medicina. Córdoba, Argentina

## Optimización del tratamiento hipolipemiante: la simple hoja de ruta para la reducción del Riesgo Cardiovascular Residual



LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Cifras expresadas en mg/dL

la vida. La utilización de estatinas en alta intensidad (58,9%) fue similar a otras cohortes de PS, (11) aunque la administración de ezetimibe en el estudio de Masson y col. fue muy superior (40,6%) probablemente por la mayor adopción de esta terapéutica recientemente entre los cardiólogos, mientras que, como era de esperar, fue muy bajo el porcentaje de individuos tratados con un inhibidor de PCSK9.

Resulta muy elocuente que casi el 40% de los pacientes llegaron a las metas con la optimización del tratamiento con estatinas (1er paso), alrededor de otro 40%, luego de un 2do paso con la inclusión en el modelo de ezetimibe o un iPCSK9 y finalmente la totalidad de los que pudieron ser incluidos en un 3er paso, llegaron a las metas en la simulación.

El trabajo enfatiza una vez más, la imperiosa necesidad de un control real y posible del LDL-C con las herramientas disponibles en la práctica clínica. Del mismo modo el RR a 10 años y a lo largo de la vida, disminuyó de manera creciente con las optimizaciones de uno, dos y tres pasos, observándose reducciones del 12,8% en el RR a 10 años, y de 16,6% para el riesgo residual a lo largo de la vida, con la triple combinación hipolipemiante. Como correlato de ello, el número necesario a tratar para evitar un evento (NNT) en éstos últimos, fue de apenas 8,2 y 6,1 respectivamente. Finalmente en el 54%, para el riesgo a 10 años, y en el 63%, para el riesgo a lo largo de la vida, obtuvieron un NNT menor a 30, lo cual subraya categóricamente los beneficios de la optimización del tratamiento para el control del LDL-C en estos pacientes.

Datos del recientemente presentado estudio INTERASPIRE (Congreso ESC, Ámsterdam, agosto 2023) dan cuenta de que en nuestro país, solo el 20% de pacientes de muy alto riesgo CV alcanzan el objetivo de LDL-C <55 mg/dL, lo que habla a las claras del camino que aún queda por recorrer en nuestra práctica clínica para un mejor control del LDL-C y la reducción del riesgo cardiovascular residual, a través de la simple optimización del tratamiento hipolipemiante.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380:1033-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806747>
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
3. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232:34-47. <https://doi.org/10.1126/science.3513311>
4. 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*. 2006;354:1264-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054013>
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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). *Eur Heart J*. 2019;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
8. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *European Heart Journal*. 2020;42:113-31. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa099>
9. Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, Wong ND. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:88. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00088>
10. Masson M, Barbagelata L, Masson G, Lynch S, Huerin M, Siniaowski D. Impacto de la optimización del tratamiento hipolipemiante en el riesgo cardiovascular residual. *Rev Argent Cardiol* 2023;91:xxx-xxx. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i4.20666>
11. De Luca L, Arca M, Temporelli PL, Meessen J, Riccio C, Bonomo P, et al. Current lipid lowering treatment and attainment of LDL targets recommended by ESC/EAS guidelines in very high-risk patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the START registry. *Int J Cardiol*. 2020;316:229-35. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.055>