

LÍPIDOS Y RIESGO CV

Actualidad en el tratamiento



Mayo 2019

Tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención secundaria: dónde estamos y hacia dónde vamos



Dr. Manuel Anguita Sánchez
Presidente de la Sociedad Española de Cardiología

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, representada básicamente por el infarto de miocardio y el ictus, es una de las principales causas de muerte en los países occidentales. Aunque el tratamiento, farmacológico y no farmacológico, de esta patología ha mejorado notablemente su pronóstico, sigue siendo fundamental una correcta prevención, mediante el control global de los factores de riesgo cardiovascular. Dentro de estos factores de riesgo, los niveles elevados de colesterol LDL (cLDL) son uno de los más importantes, y para el que afortunadamente existen tratamientos muy eficaces, como son las estatinas, que en numerosos ensayos clínicos han demostrado reducir la morbilidad a largo plazo de estos pacientes. En el metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialists' (CTT)¹, que incluyó casi 170.000 pacientes, el tratamiento con estatinas se asoció con una disminución del 22% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores por cada 39 mg/dl de reducción en el cLDL, con una mediana de seguimiento de 5 años. Cuanto más se disminuyen los niveles de cLDL con estatinas, más disminuye la tasa de eventos cardiovasculares. Además de las estatinas, otros tratamientos hipolipemiantes que actúan a través de mecanismos de acción distintos a la inhibición de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, como el ezetimiba (en el ensayo IMPROVE-IT²) o los

modernos inhibidores de la PCSK9^{3,4}, han demostrado también reducir el riesgo cardiovascular, alcanzando además unos niveles de colesterol LDL muy reducidos, en torno a 30 mg/dl en los estudios de inhibidores de la PCSK9, y sin que aparecieran efectos secundarios de importancia asociados a estos niveles tan bajos. La publicación en 2017 del estudio FOURIER³, que contó con más de 27.500 pacientes con enfermedad cardiovascular de alto riesgo (historia de infarto de miocardio, ictus no hemorrágico o enfermedad arterial periférica), demostró una reducción significativa del riesgo cardiovascular con evolocumab.

Muy recientemente, y tras su presentación en el congreso del American College of Cardiology (ACC) 2018, se han publicado los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab⁴, en casi 19.000 pacientes tras un síndrome coronario agudo. En este ensayo clínico, alirocumab disminuyó la incidencia del objetivo principal combinado (muerte de origen coronario, infarto de miocardio no mortal, ictus y angina inestable que precisara hospitalización) en un 15% ($p < 0,001$) y la mortalidad total en otro 15% (*hazard ratio* [HR] 0,85; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,73-0,98). Además, la reducción del objetivo primario fue significativamente superior en el subgrupo de pacientes con cLDL igual o mayor de 100 mg/dl en la visita basal. Aunque el uso de inhibidores de la PCSK9 ya se contemplaba en algunas de las guías de práctica clínica recientes sobre prevención cardiovascular y tratamiento de la hipercolesterolemia, los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab van a hacer cambiar muy posiblemente las indicaciones y la selección de pacientes que más se van a beneficiar de estos fármacos. De hecho, la Agencia Europea del Medicamento ha emitido ya una

SUMARIO

Página 2

Dislipemias: nuevas evidencias en la identificación de subgrupos donde los anti-PCSK9 ofrecen un mayor beneficio
Dr. Esteban López de Sá y Areses

Página 4

Novedades en la reducción de eventos cardiovasculares con tratamientos hipolipemiantes
Dr. Juan Cosín Sales

Página 5

Evolución y manejo dislipémico en el paciente con SCA durante el primer año
Dr. Vicente Arrarte Esteban

Página 7

Estudio ODYSSEY OUTCOMES: los expertos opinan

valoración favorable tras la publicación del estudio, apoyando la nueva indicación de alirocumab para reducir el riesgo cardiovascular en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. En esta actualización, tres autores de gran experiencia en este campo, como son los doctores Esteban López de Sá y Areses, Juan Cosín Sales y Vicente Arrarte Esteban, nos proporcionan los últimos datos sobre distintos subanálisis de este estudio presentados muy recientemente, así como las claves para identificar a los pacientes en los que puede obtenerse el mayor beneficio con alirocumab y la mejora conseguida en la adherencia al tratamiento.

Referencias

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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;376:1670-1681.
2. Cannon CP, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2015;372:2387-2397.
3. Sabatine MS, et al., FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2015;372:1500-1509.
4. Schwartz GG, et al., for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2018;379:2097-2107.

Dislipemias: nuevas evidencias en la identificación de subgrupos donde los anti-PCSK9 ofrecen un mayor beneficio



Dr. Esteban López de Sá y Areses
Presidente de la Sección de
Cardiopatía Isquémica y Cuidados
Agudos Cardiovasculares

Cuando un ensayo clínico ha sido realizado en una amplia población de pacientes con características heterogéneas, sus resultados pueden extrapolarse a una gran variedad de enfermos. Esto, que *a priori* constituye una fortaleza, nos puede impedir precisar si los resultados son realmente aplicables a pacientes con características determinadas¹. El análisis por subgrupos permite identificar con mayor precisión aquellos pacientes que tendrán mayor o menor beneficio. Así, un análisis actual del estudio FOURIER² ha puesto de manifiesto que en aquellos que habían sido incluidos en el estudio dentro de los 2 años de haber sufrido un infarto, y aquellos con múltiples infartos o enfermedad coronaria residual, evolocumab ofrecía un mayor beneficio.

El reciente estudio ODYSSEY OUTCOMES analizó el efecto de alirocumab en 18.924 pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) de menos de un año de evolución y un colesterol LDL (cLDL) de al menos 70 mg/dl, bajo tratamiento con dosis altas de estatinas³. En él se demostró que alirocumab redujo la tasa de eventos cardiovasculares (CV) recurrentes de forma significativa. Desde su diseño inicial, se preestableció un análisis exhaustivo de subgrupos con la finalidad de determinar cuáles obtenían un mayor beneficio.

Beneficio según el nivel basal de cLDL

Un análisis del estudio ODYSSEY OUTCOMES tuvo como objetivo conocer el efecto del tratamiento con alirocumab según el nivel basal de cLDL en el momento de la inclusión en el estudio, estratificando los enfermos en tres niveles de cLDL (< 80, 80-99 y \geq 100 mg/dl)³. En este análisis la reducción en el objetivo primario (muerte CV, infarto no fatal, ictus no fatal u hospitalización por angina inestable) fue mayor en pacientes

cuyo cLDL basal \geq 100 mg/dl. Así, para prevenir la aparición de un evento primario en los pacientes con un nivel de cLDL basal de \geq 100 mg/dl, tendrían que ser tratados 16 pacientes (IC 95%: 11-34) durante 4 años. También se constató una reducción en el objetivo secundario de mortalidad global (4,1% frente al 5,7%).

Pacientes con diabetes

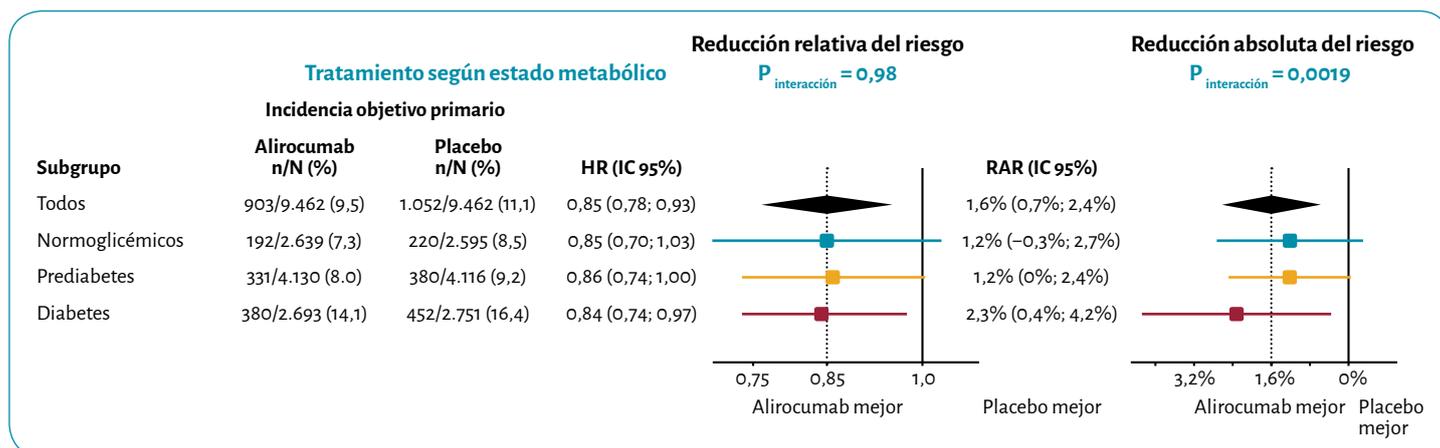
La presencia de diabetes constituye un factor de especial riesgo de eventos CV futuros en los pacientes que sobreviven a un SCA. En un análisis también preestablecido del estudio ODYSSEY OUTCOMES en relación con la presencia o no de diabetes, presentado en el congreso de la American Diabetes Association (ADA) de 2018, se clasificó la población según su estado al inicio del estudio en pacientes no-diabéticos, prediabéticos y diabéticos. La reducción del riesgo relativo fue similar en cada grupo. Sin embargo, se demostró mayor reducción del riesgo absoluto en diabéticos en comparación con los pacientes sin diabetes (figura 1). En la misma línea que los resultados obtenidos con evolocumab en el estudio FOURIER⁷.

Pacientes con enfermedad polivascular

Los pacientes que ya han padecido una enfermedad ateromatosa vascular como enfermedad coronaria (EAC), cerebrovascular (ECV) o enfermedad arterial periférica (EVP) tienen una elevada mortalidad y un riesgo elevado de presentar nuevos eventos CV graves en el mismo u otro lecho vascular, en comparación con pacientes sin estas condiciones⁴⁻⁶. Pero el riesgo de eventos CV futuros suele ser especialmente elevado cuando en un mismo paciente coexisten la afectación de varios lechos vasculares, lo que podría justificar la necesidad de una terapia de prevención secundaria más intensa⁸. La llegada de los inhibidores de la PCSK9 ofrece la posibilidad de disminuir el cLDL a niveles no alcanzados previamente con las terapias clásicas.

En marzo de 2019 se han conocido los resultados de un nuevo análisis del estudio ODYSSEY OUTCOMES dirigido a conocer el efecto del alirocumab en pacientes con más de un lecho vascular

Figura 1. Reducción del riesgo relativo y absoluto según el estado glicémico en el estudio ODYSSEY OUTCOMES. Datos presentados en Orlando (EE. UU.) en julio de 2018 en el congreso de la ADA. HR = *hazard ratio*; RAR = reducción absoluta del riesgo.



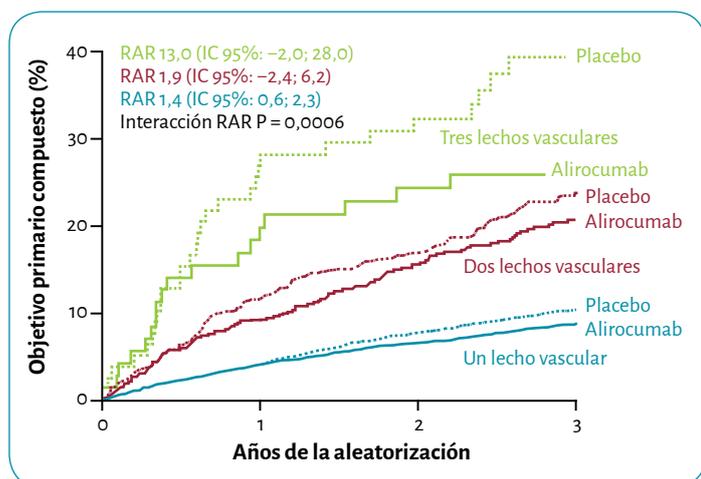
afectado⁹. En este análisis, se definieron tres subgrupos de pacientes en función de la distribución de otras enfermedades CV clínicas: 1) monovascular (EAC sin afectación conocida de otros territorios); 2) polivascular en dos lechos vasculares (EAC y ECV o EAP); y 3) polivascular en tres lechos vasculares (EAC junto ECV y EVP).

De 18.924 pacientes, 17.370 tenían enfermedad monovascular (91,8%), 1.405 eran polivasculares de dos lechos vasculares (7,4%; 3,2% con EVP y 4,2% ECV), y 149 polivascular afectados los tres lechos vasculares (0,8%). Como es lógico, los pacientes con enfermedad polivascular presentaban más comorbilidades y más factores de riesgo CV. Basalmente, el nivel de cLDL era superior en aquellos pacientes con enfermedad polivascular, que se mantuvo a los 4 meses en los pacientes asignados a placebo, desapareciendo las diferencias entre ellos en los tratados con alirocumab. La figura 2 muestra un gradiente de riesgo absoluto para el objetivo primario según el número

de lechos vasculares enfermos. En el grupo de placebo, la mortalidad con uno, dos o tres lechos vasculares enfermos fue de 3,5%, 10,0% y 21,8% respectivamente, mientras que en el grupo tratado con alirocumab la mortalidad fue de 0,4%, 1,3% y 16,2% respectivamente, con una interacción significativa ($p = 0,002$). En general, no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de eventos adversos independientemente del número de lechos vasculares afectados. Este análisis define un subgrupo que se identifica clínicamente de una forma sencilla por la historia clínica, donde se observa un beneficio absoluto muy relevante con la inhibición de la PCSK9 tras un SCA.

En resumen, la nueva evidencia sugiere que aquellos pacientes con un mayor riesgo son los subgrupos en los que se obtiene un mayor beneficio absoluto, sin evidenciarse que aparezcan más efectos adversos de la medicación.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto no fatal, ictus no fatal u hospitalización por angina inestable) en el estudio ODYSSEY OUTCOMES, según la extensión de la enfermedad arterial respectivamente: un solo lecho vascular (solo enfermedad coronaria) en azul, dos lechos (enfermedad coronaria y vascular periférica o cerebrovascular) en rojo, o los tres lechos vasculares (coronaria, vascular periférica y cerebrovascular). Adaptado de la cita 9.



Referencias

- Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005; 365(9454): 176-186.
- Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713-1722.
- Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097-2107.
- Bhatt DL, et al. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30: 1195-1202.
- Bhatt DL, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherosclerosis. *JAMA* 2010; 304: 1350-1357.
- Baigent C, 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; 376: 1670-81.
- Sabatine MS, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 941-950.
- Olivier CB, et al. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the EUCLID Trial. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 7-15.
- Jukema JW, et al. Patients with Recent Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease Derive Large Absolute Benefit from Alirocumab: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 12. [Epub ahead of print].

Novedades en la reducción de eventos cardiovasculares con tratamientos hipolipemiantes



Dr. Juan Cosín Sales
Presidente de la Sección de
Cardiología Clínica

En el último año se han publicado varios estudios sobre tratamientos hipolipemiantes, y lo más importante es que al menos en dos de ellos se ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares en su objetivo principal. Estos estudios son el REDUCE-IT¹ y el ODYSSEY OUTCOMES². También se han publicado y/o comunicado datos sobre la eficacia hipolipemiante del ácido bempedoico en los estudios CLEAR Harmony³ y CLEAR Wisdom⁴, con demostración también de reducción de eventos cardiovasculares, pero como objetivo secundario en este último.

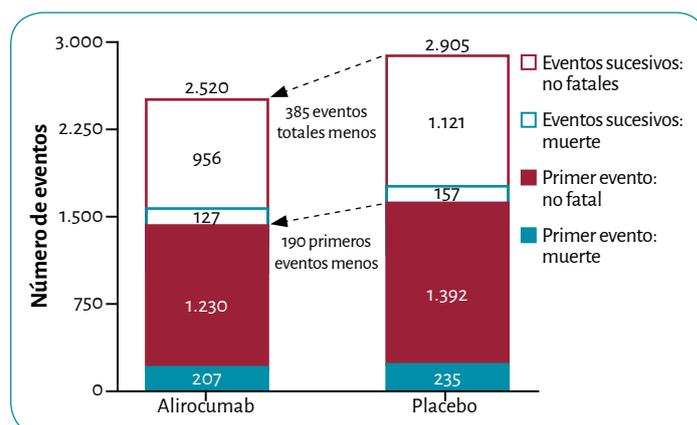
El estudio REDUCE-IT incluyó 8.179 pacientes con enfermedad coronaria (70%) o diabetes y un factor de riesgo adicional, en tratamiento con estatinas. Los pacientes se aleatorizaron a 2 g de ácido eicosapentaenoico dos veces al día (dosis diaria total: 4 g) o placebo, y se les siguió durante una mediana de 4,9 años. El objetivo principal fueron los eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria o angina inestable). El tratamiento activo condujo a una reducción del riesgo relativo del 25% y del riesgo absoluto del 4,8% en el objetivo principal del estudio. Además se objetivó una reducción del riesgo relativo del 20% en la muerte cardiovascular. Como efectos adversos del ácido eicosapentaenoico se detectó un aumento no significativo en el riesgo de sangrado (2,7% frente al 2,1% con placebo; $p = 0,06$) y un aumento modesto en las hospitalizaciones por fibrilación auricular o *flutter* (3,1% frente al 2,1%). Respecto al mecanismo por el que el ácido eicosapentaenoico consigue esta reducción de eventos, la hipótesis inicial es que se debería a la reducción de los niveles de triglicéridos (TG), pero analizando los resultados se observa que la reducción de eventos cardiovasculares era independiente de los niveles obtenidos de TG y muy superior a lo esperado por una reducción del 20% en sus niveles. Por ello se especula que este efecto beneficioso nada tenga que ver con los TG.

El segundo estudio es el ODYSSEY OUTCOMES, que como ya explica el Dr. Manuel Anguita Sánchez en el editorial de esta publicación, demostró en 18.924 pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) reciente (< 12 meses) y LDL ≥ 70 mg/dl a pesar de estatinas (dosis altas o las máximas toleradas) que el tratamiento con alirocumab 75-150 mg consiguió una reducción del 15% del objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto no fatal, ictus no fatal u hospitalización por angina inestable) (*hazard ratio* [HR] 0,85; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,78-0,93) tras 2,8 años de mediana de seguimiento. Alirocumab redujo significativamente el infarto no fatal, el ictus isquémico y la angina inestable. Además, como gran resultado exploratorio (al no cumplirse el análisis jerárquico) se

redujo significativamente la mortalidad total (HR 0,85; IC 95%: 0,73-0,98), que fue de 3,5% en el grupo de alirocumab frente a 4,1% en el grupo control. Pero todos estos eventos siempre se refieren al primero de cada uno de estos pacientes y, como bien sabemos, estos pacientes frecuentemente sufren eventos repetidos. Esto es lo que se ha evaluado en un reciente subanálisis preespecificado del ODYSSEY OUTCOMES, que mostró que el efecto beneficioso del tratamiento se magnifica cuando se consideran los eventos cardiovasculares totales⁵ en lugar de solo el primer evento, con casi el doble de eventos totales evitados (figura 1). Por lo tanto, la eficacia de alirocumab para reducir la carga total de la enfermedad y los costes sanitarios, se reflejan mejor mediante este análisis, en el que la reducción del riesgo absoluto casi se duplica y el número necesario a tratar (NNT) a 4 años se reduce de forma clara. Cuando hablamos de primer evento, el NNT es de 44 (26, 129) y en cambio, cuando tenemos en cuenta el número total de eventos, el NNT se reduce a 18 (11, 53). La figura 1 muestra como en el grupo de alirocumab se redujo en 385 el número de eventos totales (fatales y no fatales - primarios y repetidos) y en 190 cuando solo se tuvieron en cuenta los primeros eventos. Otro hallazgo interesante de este subanálisis es que durante el seguimiento se pudo observar que aquellos pacientes que sufrían un evento cardiovascular no fatal tenían prácticamente el doble de riesgo de muerte.

Tal y como comenta el Dr. Esteban López de Sá y Areses en su artículo, otro de los subgrupos de pacientes del estudio ODYSSEY OUTCOMES que tenía mayor riesgo de eventos cardiovasculares eran los pacientes con diabetes mellitus (DM)⁶. La incidencia de eventos cardiovasculares durante el estudio fue superior en los diabéticos (16,4%) frente al 9,2% y 8,5% en prediabetes y normogluemia, respectivamente. Es por ello que los pacientes con DM tratados con alirocumab presentaron mayor beneficio en términos absolutos, aunque el beneficio en términos de riesgo relativo fue igual en los tres grupos (normogluemia 15%, prediabetes 14% y diabetes 16%). Las grandes diferencias a favor del tratamiento con alirocumab se objetivaron

Figura 1.



al valorar el riesgo absoluto de mortalidad, donde el grupo DM demostró una reducción de prácticamente el doble que en los otros dos subgrupos de pacientes (diabetes 2,3%, prediabetes 1,2%, normoglucesmia 1,2%). Además en este subanálisis se evidenció que en los pacientes sin diabetes al inicio del estudio, no hubo evidencia de aumento de la glucosa sérica en ayunas o de la hemoglobina glicosilada (A1c) con alirocumab durante el seguimiento. Tampoco se detectó un aumento en la DM de nueva aparición con alirocumab en comparación con placebo. Con estos resultados, parece descartado que este fármaco pueda alterar el metabolismo hidrocarbonado.

Por último, en relación con el estudio ODYSSEY OUTCOMES, en el XVIII International Symposium on Atherosclerosis celebrado en Canadá se presentó el subanálisis que estudia el efecto de alirocumab sobre la lipoproteína (a) [Lp(a)]⁷. Entre los principales hallazgos, además del ya conocido sobre los niveles de Lp(a) como predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) e infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal en pacientes con un SCA reciente, independiente del tratamiento con alirocumab y del colesterol LDL (cLDL) basal, se observó que la reducción de la Lp(a) con alirocumab se asoció a una reducción de MACE e IAM no mortal, independientemente del cLDL basal y de la reducción del cLDL durante el estudio. Estos hallazgos sugieren que la Lp(a) podría ser un objetivo terapéutico en algunos subgrupos de pacientes tras un SCA, como por ejemplo pacientes jóvenes con LDL no demasiado elevado pero Lp(a) alta.

Sobre el ácido bempedoico se ha demostrado que reduce significativamente el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). En el estudio CLEAR Harmony esta reducción fue del 18,1%, mientras que en CLEAR Wisdom fue 17,4% respecto a placebo a las 12 semanas. El ácido bempedoico también redujo significativamente el colesterol no HDL, el colesterol total, la apolipoproteína B y los niveles de proteína C reactiva. Aunque no se trataba de un ensayo de eventos cardiovasculares, los resultados a 1 año del estudio CLEAR Wisdom

mostraron una reducción del 2% en el objetivo combinado exploratorio (muerte cardiovascular, el infarto de miocardio no fatal e ictus no fatales) con ácido bempedoico frente a placebo (2,7% frente al 4,7%).

Con todo lo comentado, podría concluir con tres mensajes para el clínico:

- El ácido eicosapentaenoico (4 g/día) se convertirá en un tratamiento para prevenir eventos cardiovasculares, independientemente de su efecto sobre los triglicéridos.
- El ácido bempedoico reduce el colesterol LDL en torno a un 18%, y se deberá confirmar la reducción de eventos cardiovasculares.
- La reducción de eventos cardiovasculares con alirocumab es todavía más evidente si analizamos el total de eventos (primer evento y sucesivos), y especialmente en diabéticos o pacientes con Lp(a) elevada.

Referencias

1. Bhatt DL, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):11-22.
2. Schwartz GG, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
3. Ray KK, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. CLEAR Harmony Trial. *N Engl J Med.* 2019 Mar 14;380(11):1022-1032
4. Presentado por la Dr. Anne C. Goldberg en la ACC 2019, New Orleans, LA, marzo 18, 2019.
5. Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb 5;73(4):387-396.
6. Ray KK, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and Diabetes—Prespecified Analyses of ODYSSEY OUTCOMES. *Diabetes* 2018 Jul; 67(Supplement 1).
7. Bittner, V, et al. Lp(a) and Cardiovascular Outcomes: an Analysis from the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Atherosclerosis Supplements,* (2018). 32, 24–25.

Evolución y manejo dislipémico en el paciente con SCA durante el primer año



Dr. Vicente Arrarte Esteban
Presidente de la Sección de Riesgo
Cardiovascular y Rehabilitación Cardíaca

El alta hospitalaria es el momento ideal para iniciar un tratamiento que tenga como objetivo reducir el colesterol LDL (cLDL) lo más posible y, por lo menos, por debajo de 70 mg/dl, al tratarse ya de un paciente de muy alto riesgo vascular¹. Además, según la línea de las últimas recomendaciones, como la de los endocrinos estadounidenses², esta estrategia debe ser aún más agresiva, alcanzando valores por debajo de 55 mg/dl en los pacientes de más riesgo por diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o eventos de repetición. Este objetivo aún

no está en las guías de dislipemia europeas, pero sin duda se incluirá alguna mención durante los próximos meses, dada la evidencia de ezetimiba³, evolocumab⁴ y alirocumab⁵ en valores inferiores a 55 mg/dl incluso manteniendo seguridad demostrada en ensayos clínicos a niveles por debajo de 20 mg/dl. Lo que no cabe duda es que no podemos permitir que un paciente que ha sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) abandone el hospital sin un objetivo de cLDL para reducir su riesgo de desarrollar nuevos episodios cardiovasculares. Hoy en día contamos con todas las terapias posibles para la totalidad de nuestros pacientes, salvo excepciones muy seleccionadas por intolerancia a varias estrategias terapéuticas o hipercolesterolemia familiar con niveles basales muy elevados.

Por ello, la rehabilitación cardíaca se presenta como un momento ideal para comprobar la evolución inicial, la

tolerancia a la medicación y la posible aparición de complicaciones o intolerancias, así como constatar la adherencia terapéutica. La citación en los programas de rehabilitación cardiaca es muy rápida. Se puede iniciar el control tras un evento desde la primera semana con un seguimiento estrecho que abarque el primer trimestre. Tras confirmar la toma de la medicación y la tolerancia al tratamiento en los controles analíticos, podemos observar si el paciente va a precisar una estrategia combinada con ezetimiba o inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9), e incluso si necesita triple terapia. No conviene demorar la obtención de objetivos, de ahí que sea durante el primer y el tercer mes cuando debe quedar correctamente conseguido el objetivo inicialmente previsto.

En rehabilitación cardiaca se cuenta con información grupal con un apartado específico sobre dislipemia, en el que se empodera al paciente para conocer la importancia de los niveles de cLDL en el control de la enfermedad, y la trascendencia de la utilización de fármacos que hayan demostrado su eficacia en términos de seguridad y reducción de eventos cardiovasculares, como es el caso de las estatinas, el ezetimiba o los iPCSK9. Así, conseguimos que el paciente no sea un sujeto pasivo que espera que el médico actúe sobre su medicación y los objetivos terapéuticos, sino que comparta con nosotros el propósito de alcanzar los niveles de cLDL adecuados, entre otros objetivos de la prevención cardiovascular. El paciente acaba siendo exigente sobre los niveles de cLDL de sus analíticas, tanto en términos de cambios de hábitos de vida como en el tratamiento a tomar, actitud que ayuda, sin duda, en los pilares de la adherencia: la buena relación médico paciente, el conocimiento adecuado de la enfermedad y la utilidad de los fármacos prescritos en una enfermedad que, por lo demás, permite realizar una vida diaria sin sintomatología habitual, con las dificultades que conlleva el cumplimiento terapéutico de medicaciones en las que el paciente no aprecia la causa efecto directa en su bienestar.

Otro punto fundamental en la atención durante el primer trimestre y la implicación de los programas de rehabilitación cardiaca, es la atención casi diaria de los profesionales de enfermería en el empeño de conseguir una correcta adherencia terapéutica y la adopción de cambios de hábitos de vida y ejercicio recomendados. Con el apoyo de enfermería se puede obtener información muy valiosa sobre las dificultades que puede tener el paciente en la correcta toma de la medicación, la adquisición de los medicamentos, la receptividad para la toma y la actitud del paciente sobre su enfermedad y su tratamiento. Conociendo las dificultades, nos adelantamos a las consecuencias de sus actos y a la posible pérdida de control de los objetivos planteados. Asimismo, comprobar y comentar la sintomatología durante el desarrollo del programa físico da seguridad a los pacientes y evita la suspensión inadecuada de las medicaciones cuando aparecen molestias menores.

Sin embargo, no podemos olvidar que un tercio de nuestros pacientes abandonan la medicación (entre ellas las estatinas) durante el primer mes tras el evento y casi la mitad de nuestros pacientes no toman adecuadamente los fármacos prescritos al terminar el primer año del inicio del tratamiento. Esto nos lleva a implementar estrategias de control y de mejora de la adherencia que se benefician de la atención multidisciplinar de los programas de rehabilitación cardiaca. Además,

en caso de detección de intolerancia, se podrá ajustar el tratamiento con estatinas y valorar combinaciones, entre las que se encuentra pautar un iPCSK9. No podemos escudarnos en las dificultades que ponen la administraciones para su uso, ya que muchos de nuestros pacientes siguen con niveles de colesterol por encima de 100 mg/dl.

Siempre que los objetivos de cLDL estén fuera del rango óptimo, tras comprobar la correcta adherencia a la medicación, debemos plantearnos la utilización de iPCSK9 añadido al tratamiento previo, como alternativa para conseguir los objetivos, en especial en aquellos pacientes con mayor riesgo isquémico cuyas cifras a alcanzar están por debajo de las recomendaciones generales.

Otro escenario en el que plantear los iPCSK9 son los pacientes intolerantes o poco adherentes a tratamiento por la presencia de efectos secundarios. La mejor adherencia, al tratarse de una dosis cada 2 semanas por vía subcutánea, permite un mejor cumplimiento de la medicación, sin contar con los olvidos frecuentes de las tomas orales diarias. La baja presencia de efectos secundarios demostrados en los ensayos pivotaes es otra justificación para plantear su uso en estas situaciones de peor tolerancia y baja adherencia.

Finalmente, los iPCSK9 son capaces de reducir los valores de cLDL en mayor medida que cualquier otra alternativa, alcanzando en la mayoría de los casos el objetivo que queremos plantear para nuestros pacientes sin un aumento de riesgo. Además, con un buen perfil de seguridad y efecto demostrado en la reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes que han presentado previamente uno. Este último punto ya se refleja en la actual ficha técnica de alirocumab.

Sin duda, no es admisible hoy en día que menos del 50% de la población de nuestro país cumpla con el objetivo de cLDL establecido en 70 mg/dl⁶. Este objetivo debería ser un planteamiento de mínimos. No deberíamos conformarnos, ya que sigue existiendo un riesgo residual de LDL sobradamente demostrado, que puede ser causa fundamental de nuevos eventos en pacientes con criterios de alto riesgo isquémico.

Referencias

1. Piepoli MF, et al. Guías ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016;69(10):939.e1-e87.
2. Garber AJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm -2019 executive summary. *Endocr Pract.* 2019 Jan;25(1):69-100.
3. Cannon CP, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008;156:826-32.
4. Sabatine MS, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722.
5. Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379:2097-2107.
6. Kotseva K, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Feb 10:2047487318825350.

Estudio ODYSSEY OUTCOMES: los expertos opinan

CardioTV

Estudio ODYSSEY OUTCOMES: los expertos opinan

Dra. Lina Badimon Maestro



Summary of ODYSSEY OUTCOMES Study Results

- Among patients who had a previous ACS and whose levels of atherogenic lipoproteins remained elevated despite intensive statin therapy, the risk of MACE was lower among those who were treated with alirocumab than among those who received placebo (HR 0.85; 95% CI: 0.78–0.93; $P < 0.001$)
- A total of 334 patients (3.5%) in the alirocumab group and 392 patients (4.1%) in the placebo group died (HR 0.85; 95% CI: 0.78–0.93; $P < 0.001$)
- The absolute benefit of alirocumab compared to the composite primary end point was greater among patients who had a baseline LDL-C level of ≥ 100 mg/dL than among patients who had a lower baseline level
- The incidence of adverse events was similar in the two groups, with the exception of local injection-site reactions (3.8% in the alirocumab group vs. 2.1% in the placebo group)

ACS, acute coronary syndromes; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MACE, major cardiovascular events.

Schwartz GG et al. *N Engl J Med* 2018 (epub ahead of print).



Dra. Lina Badimon Maestro
Centro de Investigación Cardiovascular
(Barcelona)



Dr. Fernando Civeira Murillo
Hospital Universitario Miguel Servet.
IIS Aragón (Zaragoza)



Dr. Ángel Cequier Fillat
Hospital Universitario de Bellvitge
(Barcelona)
Presidente electo SEC

En el webinar sobre las implicaciones en la práctica clínica real se abordaron estas cuestiones:

- Estos nuevos datos, ¿qué implicaciones tienen para la cardiología?
- ¿Cuándo debemos tratar con iPCSK9?
- ¿Cómo debemos tratar a estos pacientes?
- ¿A qué pacientes hay que tratar con iPCSK9?
- iPCSK9: ¿siempre después de estatina (a dosis máxima tolerada) o siempre después de ezetimiba?
- ¿Qué papel juega la Lp(a)? ¿Es relevante en todos los SCA?

Accede a la sesión íntegra en:
odyssey.secardiologia.es



**NUEVA INDICACIÓN
PARA LA REDUCCIÓN DEL
RIESGO CARDIOVASCULAR¹**

HA SOBREVIVIDO A UN EVENTO CARDIOVASCULAR AHORA, MÁS PROTECCIÓN CV CON PRALUENT^{1,2}



PRALUENT está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida para reducir el riesgo CV, disminuyendo los niveles de c-LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.¹

SAES AL19.05.06.05 Mayo 2019

SANOFI 


Praluent[®]
alirocumab

CV: cardiovascular; c-LDL: colesterol LDL; IM: infarto de miocardio.

1. Ficha técnica Praluent. 2. Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107.

(*) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Contenido patrocinado: **SANOFI** 

Ver ficha técnica:

